

PCT

**NOTIFICATION OF ELECTION**  
 (PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 06 July 2000 (06.07.00)	
International application No. PCT/EP99/08864	Applicant's or agent's file reference K25P1EP/PCT
International filing date (day/month/year) 18 November 1999 (18.11.99)	Priority date (day/month/year) 18 November 1998 (18.11.98)
Applicant KRUG, Alfons	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
07 June 2000 (07.06.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Pascal Piriou  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

# PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) K25P1EP/PCT

### Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Vorrichtung zur nicht invasiven Bestimmung des Sauerstoffumsatzes und weiterer Parameter in biologischen (

### Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

DR. KRUG, Alfons  
Bismarckstraße 9  
D-35390 Gießen

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Faxschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat): deutsch

Sitz oder Wohnsitz (Staat): Deutschland (DE)

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

### Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht erforderlich.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

### Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder  Anwalt  gemeinsamer Vertreter vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

DR. MÜLLER, Eckhard  
Eifelstraße 14  
D-65597 Hünfelden-Dauborn

Telefonnr.:  
06438/3075

Telefaxnr.:  
06438/3076

Faxschreibnr.:

Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SI Sierra Leone, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist

EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

<input type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate	<input type="checkbox"/> LR Liberia
<input type="checkbox"/> AL Albanien	<input type="checkbox"/> LS Lesotho
<input type="checkbox"/> AM Armenien	<input type="checkbox"/> LT Litauen
<input type="checkbox"/> AT Österreich	<input type="checkbox"/> LU Luxemburg
<input type="checkbox"/> AU Australien	<input type="checkbox"/> LV Lettland
<input type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan	<input type="checkbox"/> MD Republik Moldau
<input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina	<input type="checkbox"/> MG Madagaskar
<input type="checkbox"/> BB Barbados	<input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien
<input type="checkbox"/> BG Bulgarien	<input type="checkbox"/> MN Mongolei
<input type="checkbox"/> BR Brasilien	<input type="checkbox"/> MW Malawi
<input type="checkbox"/> BY Belarus	<input type="checkbox"/> MX Mexiko
<input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada	<input type="checkbox"/> NO Norwegen
<input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein	<input type="checkbox"/> NZ Neuseeland
<input checked="" type="checkbox"/> CN China	<input type="checkbox"/> PL Polen
<input type="checkbox"/> CU Kuba	<input type="checkbox"/> PT Portugal
<input type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik	<input type="checkbox"/> RO Rumänien
<input type="checkbox"/> DE Deutschland	<input type="checkbox"/> RU Russische Föderation
<input type="checkbox"/> DK Dänemark	<input type="checkbox"/> SD Sudan
<input type="checkbox"/> EE Estland	<input type="checkbox"/> SE Schweden
<input type="checkbox"/> ES Spanien	<input type="checkbox"/> SG Singapur
<input type="checkbox"/> FI Finnland	<input type="checkbox"/> SI Slowenien
<input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich	<input type="checkbox"/> SK Slowakei
<input type="checkbox"/> GD Grenada	<input type="checkbox"/> SL Sierra Leone
<input type="checkbox"/> GE Georgien	<input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan
<input type="checkbox"/> GH Ghana	<input type="checkbox"/> TM Turkmenistan
<input type="checkbox"/> GM Gambia	<input type="checkbox"/> TR Türkei
<input type="checkbox"/> HR Kroatien	<input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago
<input type="checkbox"/> HU Ungarn	<input type="checkbox"/> UA Ukraine
<input type="checkbox"/> ID Indonesien	<input type="checkbox"/> UG Uganda
<input type="checkbox"/> IL Israel	<input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika
<input checked="" type="checkbox"/> IN Indien	<input type="checkbox"/> UZ Usbekistan
<input type="checkbox"/> IS Island	<input type="checkbox"/> VN Vietnam
<input checked="" type="checkbox"/> JP Japan	<input type="checkbox"/> YU Jugoslawien
<input type="checkbox"/> KE Kenia	<input type="checkbox"/> ZA Südafrika
<input type="checkbox"/> KG Kirgisistan	<input type="checkbox"/> ZW Simbabwe
<input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea	
<input type="checkbox"/> KR Republik Korea	
<input type="checkbox"/> KZ Kasachstan	
<input type="checkbox"/> LC Saint Lucia	
<input type="checkbox"/> LK Sri Lanka	

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITYSAUFLISTUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 18.11.1998 18. November 1998	DE 198 53 028.5	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) \_\_\_\_\_ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (wur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist/sind, das für die Zwecke dieser Internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist).  
• Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

#### Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zwei-buchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)      Aktenzeichen      Staat (oder regionales Amt)

#### Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:

Antrag	:	3
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	:	52
Ansprüche	:	4
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	20
Sequenzprotokollteil der Beschreibung	:	_____
Blattzahl insgesamt	:	80

Dieser internationale Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

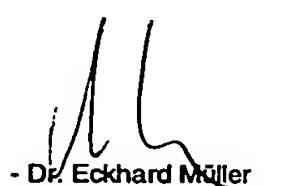
1.  Blatt für die Gebührenberechnung
2.  Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
3.  Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): \_\_\_\_\_
4.  Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
5.  Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
6.  Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
7.  Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
8.  Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
9.  Sonstige (einzelne aufführen): \_\_\_\_\_

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): 1

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Figur 1

#### Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.



Dauborn, 17.11.1999

- Dr. Eckhard Müller

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen eingegangen: <input type="checkbox"/>
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	<input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

6 T

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 21 FEB 2001

1990

PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>K25P1EP/PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP99/08864</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>18/11/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>18/11/1998</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61B5/00</b>		
Anmelder <b>KRUG, Alfons</b>		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		

Datum der Einreichung des Antrags <b>07/06/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>19.02.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter <b>Stern, M</b> Tel. Nr. +49 89 2399 2239
	

## **INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08864

## **I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.:*)

### **Beschreibung, Seiten:**

## 1-51 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-16 eingegangen am 16/11/2000 mit Schreiben vom 14/11/2000

### **Zeichnungen, Blätter:**

1/20-20/20 ursprüngliche Fassung

2. **Hinsichtlich der Sprache:** Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08864

Beschreibung, Seiten:

Ansprüche, Nr.:

Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).  
*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung.

Ansprüche Nr. 1-16.

Begründung:

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-16 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):  
siehe Beiblatt

Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-16 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

1. Der Gegenstand, für den Schutz begeht wird, ist aus folgenden Gründen nicht klar definiert; Art. 6 PCT.
  - 1.1 Die beanspruchte Vorrichtung und das beanspruchte Verfahren definieren, daß etliche Eigenschaften "aus den Primärsignalen" etlicher Größen ermittelt werden. Es ist unklar, was als "Primärsignal" zu verstehen ist. Dies gilt insbesondere, wenn dieses Merkmal die erforderliche Tätigkeit begründen sollte. Darüber hinaus scheint die Definition tautologisch zu sein, denn unter anderem wird definiert, daß "aus dem Gehalt an Gewebefarbstoffen abgeleiteter Daten" - d.h. beispielsweise die Hämoglobinkonzentration (s. Seite 8 unten) - aus den "Primärsignalen" der Hämoglobinkonzentration ermittelt wird; oder es wird definiert, daß die O<sub>2</sub>-Menge aus den "Primärsignalen" der transportierten Blutmenge ermittelt wird (woraus sonst?). Der Sinn derartiger redundanter, tautologischer Definitionen bleibt obskur. Die unbestimmte Breite der oben erwähnten Definition "abgeleiteter Daten" ist ebenfalls unklar.
  - 1.2 Ferner ist es dem Anspruch 1 nicht klar zu entnehmen, genau welche (und ob überhaupt) konstruktive Merkmale des Gerätes beansprucht werden, die den Verfahrensschritt derartiger "Ermittlungen" - vorausgesetzt sie wären klar - durchführen. Im Verfahrensanspruch bleibt es ferner unklar, ob die besagten unklaren "Ermittlungen" tatsächlich einen Verfahrensschritt darstellen, oder nicht.
  - 1.3 Darüber hinaus gestattet die unberechtigt große, unüberschaubare Anzahl von "und/oder"-Alternativen, die in den unabhängigen Ansprüchen definiert werden, keine sinnvolle Prüfung der Stützung durch die Beschreibung (Art. 6 PCT), geschweige denn der Neuheit und der erforderlichen Tätigkeit. Lediglich ein überschaubares Maß von Alternativen wäre prüfbar gewesen, ob sie die auf Seite 3, Absatz 3 und Seite 2, letzter zwei Sätze des Absatzes 3 gestellten Probleme lösen.
  - 1.4 Ferner ist nicht klar ersichtlich, inwieweit, und ob überhaupt, in den unabhängigen Ansprüchen Merkmale definiert werden, die eine Unterscheidung, geschweige denn eine nicht naheliegende Unterscheidung von den in der Beschreibung erwähnten bekannten Geräten und Verfahren gestatten. Eine solche Unterscheidung ist ebenfalls ein in der Anmeldung implizit gestelltes Problem, das

der erfindungsgemäße Gegenstand zu lösen hat. (Beispielsweise offenbart die Dissertation vom Erfinder, A. Krug, z.B. auf Seite 134, Paragraph 4, daß die Hämoglobinkonzentration aus der Zahl der Erythrozyten ermittelt wird.) Demzufolge scheint es den unabhängigen Ansprüchen auch an diesen wesentlichen Merkmalen zu mangeln (Artikel 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT). Die zur Weißlichtquelle zusätzliche Laserquelle, die gemäß den Ansprüchen verwendet wird, scheint lediglich eine Aneinanderreihung aus jeweils EP-A-0 353 619 (D1) (Weißlichtquelle) und WO-A-96/39 927 (D2) (Laserquelle) bekannter Maßnahmen zu sein, die keinerlei erfinderische Unterscheidung zuläßt.

[D1 offenbart eine Vorrichtung und Verfahren zur Bestimmung von Sauerstoffgehalt und Gewegefärbstoffen offenbart (vgl. in D1, Spalte 1, Zeilen 1-3; Spalte 5, Zeilen 57-58), bei dem Licht mittels Lichtleitfasern von einer Lichtquelle zu einem Sensor geführt wird und rückgestreutes Licht über Lichtleiterfasern zu Detektoren geführt wird (vgl. Fig. 12, 13; Spalte 20, Zeilen 25- 43), wobei die Lichtquelle eine Weißlichtquelle ist (in D1 wird insb. eine Xenon- Hochdrucklampe vorgesehen, deren breitbandiges Spektrum mindestens in dem Meßbereich von 500 bis 850 nm liegt; vgl. Spalte 20, Zeilen 27 und 39-43; Spalte 21, Zeilen 12-18). D2 hingegen offenbart (vgl. Seite 12, Zeilen 2-3; Seite 13, Zeilen 20-22) die Bestimmung verschiedener Körpereigenschaften, wie Hämoglobin oder Sauerstoffgehalt, mittels einer Laserquelle.]

2. Aufgrund der oben erwähnten Klarheitsmängeln ist es derzeit nicht möglich, eine sinnvolle Beurteilung der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit des beanspruchten Gegenstandes vorzunehmen.

K 25 P 1 EP/PCT

14.11.2000

internationale Patentanmeldung PCT/EP99/08864

Bezeichnung: Vorrichtung zur nicht invasiven Bestimmung des Sauerstoffumsatzes und weiterer Parameter in biologischen Geweben

Anmelder: Dr. Alfons Krug

**Patentansprüche**

1. Vorrichtung zur Ermittlung des lokalen Sauerstoffumsatzes und/oder des Sauerstoffverbrauchs und/oder der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und/oder der transportierten O<sub>2</sub>-Menge und/oder der Sauerstoffverbrauchsrate und/oder der Sauerstoffumsatzrate und/oder aus dem Gehalt an Gewebefarbstoffen abgeleiteter Daten, ermittelt aus den Primärsignalen der lokalen Hämoglobinkonzentration und/oder des Gehalts an Gewebefarbstoffen und/oder der lokalen Sauerstoffsättigung und/oder der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder der Blutflußgeschwindigkeit und/oder der transportierten Blutmenge und/oder der Gewebetemperatur mit einem optischen Sensor (S) zum Auflegen auf das Gewebe, gekennzeichnet durch mindestens eine Weißlichtquelle (W) und mindestens eine Laserquelle (L), die Licht zum Sensor (S) schicken, einen oder mehrere Detektoren (DD, DR), die vom Gewebe zurückgestreutes Licht empfangen, und eine Auswerteeinheit.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Temperatursonde (DT) vorgesehen ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Auswerteeinheit ein Spektrometer,

ein Spektroskop, ein Laser-Doppler-Spektroskop, ein Gewebespektrometer, ein Gewebespektroskop und/oder ein Pulsoximeter und/oder eine Temperaturmessung (DT) vorgesehen sind.

4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Primärsignale auf ein optisch bestimmtes Meßvolumen bezogen werden und/oder daß durch Auswertung der verschiedenen Wellenlängenbereiche und mindestens einer Detektor-Sender-Separation das Meßvolumen des optischen Sensors bestimmt wird und Informationen aus unterschiedlichen Tiefen gewonnen werden.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Lichtquellen (W,L) und Sensor (S) und zwischen Sensor (S) und Detektoren (DD, DR) Lichtleitfasern vorgesehen sind, wobei bevorzugt die Lichtleitfasern des Sensors (S) auf einer Kreisform um eine zentrale Faser oder eine Temperatursonde (DT) angeordnet sind.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß je eine Faser für die Weißlichtquelle (W) und für den Laser (L), sowie jeweils mindestens zwei Detektionsfasern (DR, DD) auf einem Kreisbogen in definierten Abständen von den Beleuchtungsquellen liegen, die jeweils einer separaten Auswertung zugeführt werden.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektionsfasern (DR) zusammen ausgewertet werden.
8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beleuchteten Fasern für eine Weißlichtquelle und/oder eine Laserlichtquelle auf einem offenen oder geschlossenen Kreisbogen direkt um die Zentralfaser liegen und über eine oder mehrere Lichtquellen beleuchtet werden, wobei die

Detektion der rückgestreuten und/oder Laser-Doppler Signale über die Zentralfaser erfolgt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die beleuchteten Fasern (W) und/oder (L) auf einem größeren Radius und/oder auf verschiedenen Kreisradien liegen, die zeitgleich und/oder alternierend illuminiert werden.
10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Bündel an Lichtleitfasern, das vom Sensor (S) zum Detektor oder zu einer Kamera, wie einer Farb-CCD-Kamera, reicht, so daß eine zweidimensionale Abbildung der ausgewerteten Signale erzeugt werden kann.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch einen zusätzlich tiefenselektiven Sensor (S) oder eine tiefenselektive Auswertung, so daß eine dreidimensionale Abbildung der aufgenommenen Meßwerte erzeugt werden kann.
12. Sauerstoffsensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche für Messungen am Trommelfell, bei dem die Primärsignale des Gewebespektrometers ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{Hb}$  Menge) und/oder des pulsatilen Gewebespektrometers und/oder des Pulsoximeters ( $\text{SO}_2$  art.) und/oder des Laser-Dopplers (Blood-Flow) in einer Reflexionsmessung aufgenommen und miteinander verrechnet werden, um die Sauerstoffparameter und/oder die Farbstoffparameter über den Ohrsensor bestimmen zu können.
13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern einer Separation  $x_i$  gemeinsam illuminiert und/oder ausgewertet werden.
14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß über sich gegenüberstehende Lichtleiter und/oder Lichtaus- und Eintrittsbereiche ein

Druckindikatorignal generiert wird, das die Verformung des Gewebes und/oder einer Membran aufgrund der Sensorapplikation aufzeigt.

15. Verfahren zur Ermittlung des lokalen Sauerstoffumsatzes und/oder des Sauerstoffverbrauchs und/oder der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und/oder der transportierten O<sub>2</sub>-Menge und/oder der Sauerstoffverbrauchsrate und/oder der Sauerstoffumsatzrate und/oder aus dem Gehalt an Gewebefarbstoffen abgeleiteter Daten, ermittelt aus den Primärsignalen der lokalen Hämoglobinkonzentration und/oder des Gehalts an Gewebefarbstoffen und/oder der lokalen Sauerstoffsättigung und/oder der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder der Blutflußgeschwindigkeit und/oder der transportierten Blutmenge und/oder der Gewebetemperatur mit einem optischen Sensor (S) zum Auflegen auf das Gewebe, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Weißlichtquelle (W) und mindestens eine Laserquelle (L), die Licht zum Sensor (S) schicken, sowie ein oder mehrere Detektoren (DD, DR), die vom Gewebe zurückgestreutes Licht empfangen, und eine Auswerteeinheit verwendet werden.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich die Temperatur des Gewebes gemessen und ausgewertet wird.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
FÜR DEM GEBIET DES PATENTWEISSENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>K25P1EP/PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 08864</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>18/11/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>18/11/1998</b>
Anmelder <b>KRUG, Alfons</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**VORRICHTUNG ZUR NICHTINVASIVEN BESTIMMUNG DES SAUERSTOFFUMSATZES IN GEWEBEN**

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1**

wie vom Anmelder vorgeschlagen

keine der Abb.

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 99/08864

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 39927 A (BLACKBOX INC) 19. Dezember 1996 (1996-12-19)	1, 3, 10-12, 17
A	Seite 5, Zeile 20 - Zeile 25	2, 4
A	Seite 6, Zeile 1 - Zeile 3	16
	Seite 6, Zeile 33 -Seite 7, Zeile 2	
	Seite 10, Zeile 9 - Zeile 11	
	Seite 10, Zeile 17 - Zeile 19	
	Seite 13, Zeile 11 - Zeile 15	
	Seite 16, Zeile 28 -Seite 17, Zeile 5	
	Seite 15, Zeile 11 - Zeile 16	
	Seite 18, Zeile 2 - Zeile 3	
	Seite 18, Zeile 6 - Zeile 7	
	---	
X	US 5 772 587 A (FRANCESCHINI MARIA ANGELA ET AL) 30. Juni 1998 (1998-06-30)	1, 3, 17
A	Spalte 5, Zeile 46 -Spalte 6, Zeile 9	2, 4
A	Spalte 9, Zeile 32 - Zeile 36	10-13, 19
	Spalte 10, Zeile 57 - Zeile 65	
	---	
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

7. März 2000

14/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Knüpling, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 99/08864

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 34 152 A (SIEMENS AG) 5. März 1998 (1998-03-05)	1, 3, 13, 17
A	Spalte 3, Zeile 41 -Spalte 5, Zeile 22; Anspruch 5 ---	2, 4, 10-12
A	US 5 524 617 A (MANNHEIMER PAUL D) 11. Juni 1996 (1996-06-11)	1, 3, 4, 10
A	Spalte 7, Zeile 43 -Spalte 8, Zeile 3 Spalte 2, Zeile 63 -Spalte 3, Zeile 21 ---	12-15, 17
A	WO 96 41566 A (CYBRO MEDICAL LTD; FINE ILYA ET AL.) 27. Dezember 1996 (1996-12-27) Seite 14, Zeile 27 -Seite 15, Zeile 16 Seite 18, Zeile 19 -Seite 19, Zeile 22 ---	1-3, 5, 8-12, 17, 19
A	US 5 131 391 A (SAKAI HIROSHI ET AL) 21. Juli 1992 (1992-07-21)	1-3, 5, 8-10, 12
A	Spalte 3, Zeile 27 -Spalte 4, Zeile 41 Spalte 5, Zeile 48 - Zeile 50 ---	18, 19
A	DE 196 40 807 A (SIEMENS AG) 18. September 1997 (1997-09-18)	1-4, 10, 12
A	Seite 2, Zeile 23 - Zeile 39 Seite 3, Zeile 21 - Zeile 55 ---	13, 17
A	GB 2 132 483 A (UNIV MANCHESTER) 11. Juli 1984 (1984-07-11)	1-3, 10-12
A	Seite 1, Zeile 54 - Zeile 71 Seite 2, Zeile 33 - Zeile 56 -----	17, 18, 20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

/EP 99/08864

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9639927 A	19-12-1996	AU	6256196 A	30-12-1996
US 5772587 A	30-06-1998	US	5497769 A	12-03-1996
		US	5492118 A	20-02-1996
		CA	2137878 A	17-06-1995
		EP	0663591 A	19-07-1995
		JP	8089500 A	09-04-1996
DE 19634152 A	05-03-1998	WO	9808076 A	26-02-1998
US 5524617 A	11-06-1996	CA	2215163 A	19-09-1996
		EP	0812148 A	17-12-1997
		JP	11501848 T	16-02-1999
		WO	9628085 A	19-09-1996
		US	5746206 A	05-05-1998
WO 9641566 A	27-12-1996	AU	708051 B	29-07-1999
		AU	5909696 A	09-01-1997
		CA	2221968 A	27-12-1996
		EP	0957747 A	24-11-1999
		JP	11507568 T	06-07-1999
US 5131391 A	21-07-1992	JP	2766317 B	18-06-1998
		JP	3023846 A	31-01-1991
DE 19640807 A	18-09-1997	NONE		
GB 2132483 A	11-07-1984	NONE		

Patentanwalt  
Dr. Eckhard Müller  
Diplom-Ingenieur

European Patent and Trademark Attorney

Europäisches Patentamt  
Erhardtstraße 27  
80331 München

Eifelstraße 14  
D-65547 - Höchst-Dauborn  
Telefon: 0 64 38 - 30 75  
Telefax: 0 64 38 - 30 76  
e-mail: cc.dr.mueller@t-online.de

Ihr Zeicher

Mein Zeicher  
K 25 P 1 EP/PCT

Datum:  
13. Juli 2000/dm

internationale Patentanmeldung PCT/EP99/08864

Bezeichnung: Vorrichtung zur nicht invasiven Bestimmung des Sauerstoffumsatzes und  
weiterer Parameter in biologischen Geweben

Anmelder: Dr. Alfons Krug

Im Nachgang zu unserem Antrag auf internationale vorläufige Prüfung vom 5. 6. 2000 werden wie angekündigt, neue Ansprüche 1 und 2 nachgereicht, die als Vorschlag dem internationalen vorläufigen Prüfungsverfahren zugrundegelegt werden sollen. Hieran sollen sich die ursprünglichen Ansprüche 3 bis 20 unverändert anschließen.

#### Offenbarung

Anspruch 1 enthält Merkmale, der bisherigen Ansprüchen 1 und 2. Die Verwendung einer Weißlichtquelle allein ist auf Seite 5 der WO-Veröffentlichung in der viertletzten Zeile ursprünglich offenbart. Für Anspruch 2 (Verwendung einer zusätzlichen Laserquelle) gilt das gleiche (Seite 5, drittletzte Zeile).

#### Neuheit

Anspruch 1 ist gegen die US 5,772,587 oder die DE 196 34 152 A1 abgegrenzt. Beide verwenden Laserlichtquellen (US 5,772,587 in Spalte 5, Zeile 67; DE 196 34 152 A1 in Spalte 5, Zeile 52: "kohärente Strahlung", Spalte 6, Zeile 8: "monochromatische Strahlung"). Der Einsatz von Weißlichtquellen ist daher neu.

VAT Reg. Nr. DE 113 271 35

Postbank Frankfurt 361 022 - 504  
Volksbank Bad Camberg 24 392  
Commerzbank Limburg 3757 044

(BLZ 500 100 60)  
(BLZ 511 912 00)  
(BLZ 511 400 29)

Dr. Eckhard Müller

**Erfinderische Tätigkeit**

Der gesamte ermittelte Stand der Technik verwendet Laserstrahlen, also kohärente, monochromatische Lichtquellen, so daß eine spektralanalytische Auswertung gar nicht möglich ist. Dazu ist Weißlicht nötig, dessen Verwendung die Erfindung erstmalig vorschlägt. Die Erfindung beruht daher auf erforderlicher Tätigkeit.

**Es wird gebeten, die Gewährbarkeit der vorliegenden Anspruchsfassung festzustellen.**

Dr. Eckhard Müller

**Anlagen**

**neue Ansprüche 1 und 3 (3-fach)**

K 25 P 1 EP/PCT

13.07.2000

internationale Patentanmeldung PCT/EP99/08864

Bezeichnung: Vorrichtung zur nicht invasiven Bestimmung des Sauerstoffumsatzes und weiterer Parameter in biologischen Geweben

Anmelder: Dr. Alfons Krug

Neue Patentansprüche 1 und 2

1. Vorrichtung zur Ermittlung des lokalen Sauerstoffumsatzes und/oder des Sauerstoffverbrauchs und/oder des Sauerstoffgehaltes und/oder der Gesamtblutmenge und/oder der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und/oder der transportierten O<sub>2</sub>-Menge und/oder der Sauerstoffverbrauchsrate und/oder der Sauerstoffumsatzrate, ermittelt aus den Primärsignalen der lokalen Hämoglobinkonzentration und/oder der lokalen Sauerstoffsättigung und/oder der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder der Blutflußgeschwindigkeit und/oder der transportierten Blutmenge und/oder der Gewebetemperatur sowie davon abgeleiteter Daten mit einem optischen Sensor (S) zum Auflegen auf das Gewebe, mit einer oder mehreren Lichtquellen (W, L), die Licht über Lichtleitfasern zum Sensor (S) schicken, ein oder mehreren Detektoren (DD, DR), die vom Gewebe zurückgestreutes Licht über Lichtleitfasern empfangen, und einer Auswerteeinheit,

dadurch gekennzeichnet, daß als Lichtquelle eine Weißlichtquelle (W) vorgesehen ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich eine Laserquelle (L) vorgesehen ist.

From: Dr. Eckhard Müller,  
European Patent and Trademark Attorney

To: The European Patent Office,  
Munich

Date: July 13, 2000

International patent application PCT/EP99/08864

Title: Apparatus for the noninvasive determination of the  
oxygen turnover and other parameters in biological  
tissues

Applicant: Dr. Alfons Krug

As a supplement to our application for international  
preliminary examination of June 5, 2000, as notified, new  
claims 1 and 2 are filed as proposed basis for the  
international preliminary examination procedure. It is intended  
that original claims 3 to 20 follow these unamended.

#### **Disclosure**

Claim 1 contains features of previous claims 1 and 2. Use of a  
white light source alone was originally disclosed on page 5 of  
the WO publication in the line fourth from the bottom. The same  
applies to claim 2 (by the use of an additional laser source)  
(page 5, prepenultimate line).

#### **Novelty**

Claim 1 is delimited from US 5,772,587 or DE 196 34 152 A1.  
Both use laser light sources (US 5,772,587 in column 5,  
line 67; DE 196 34 152 A1 in column 5, line 52: "coherent  
radiation", column 6, line 8: "monochromatic radiation"). The  
use of white light sources is therefore novel.

**Inventive step**

All the prior art found makes use of laser beams, that is to say coherent, monochromatic light sources, so that spectral analytical evaluation is entirely impossible. White light is necessary for this, and the invention proposes use thereof for the first time. The invention therefore involves an inventive step.

It is requested that allowability of the present version of the claims be established.

K 25 P 1 EP/PCT  
July 13, 2000

International patent application PCT/EP99/08864

Title: Apparatus for the noninvasive determination of the oxygen turnover and other parameters in biological tissues

Applicant Dr. Alfons Krug

New claims 1 and 2

1. An apparatus for ascertaining the local oxygen turnover and/or the oxygen consumption and/or the oxygen content and/or the total amount of blood and/or the  $O_2$  transport capacity and/or the transported  $O_2$  amount and/or the oxygen consumption rate and/or the oxygen turnover rate, ascertained from the primary signals of the local hemoglobin concentration and/or the local oxygen saturation and/or the arterial oxygen saturation and/or the blood flow rate and/or the transported amount of blood and/or the tissue temperature, and data derived therefrom with an optical sensor (S) for placing on the tissue, with one or more light sources (W, L) which send light through optical fibers to the sensor (S), one or more detectors (DD, DR) which receive light backscattered from the tissue through optical fibers, and an evaluation unit, characterized in that a white light source (W) is provided as light source.
2. The apparatus as claimed in claim 1, characterized in that a laser source (L) is additionally provided.

Patentanwalt  
Dr. Eckhard Müller  
Dipl.-Physiker

European Patent and Trademark Attorney

Europäisches Patentamt  
Erhardtstraße 27  
80331 München

Eifelstraße 14  
D-65597 Rünfelden-Dauborn  
Telefon 06438-3075  
Telefax 06438-3076  
e-mail pa.dr.mueller@t-online.de

Ihr Zeichen

Mein Zeichen  
K 25 P 1 EP/PCT

Datum  
14. November 2000/dm

internationale Patentanmeldung PCT/EP99/08864

Bezeichnung: Vorrichtung zur nicht invasiven Bestimmung des Sauerstoffumsatzes und  
weiterer Parameter in biologischen Geweben

Anmelder: Dr. Alfons Krug

Auf den Bescheid vom 17. 8. 2000:

Anliegend werden neue Ansprüche 1 bis 16 überreicht, die als Vorschlag dem weiteren Verfahren zugrundegelegt werden sollen.

#### Änderungen

Anspruch 1 weist die Merkmale der bisherigen Ansprüchen 1, 2 und 10 auf. Die Verwendung von Lichtleitfasern ist im Anspruch 1 nicht mehr enthalten.

Anspruch 2 ist gegenüber dem ursprünglichen Anspruch 2 etwas gekürzt.

Anspruch 3 ist ungeändert.

VAT Reg. Nr. DE 111111111

Postbank Frankfurt 50000000000  
Volksbank Baden-Baden 1111111  
Commerzbank Ludwigshafen 111111111

(BLZ 501111111)  
(BLZ 511111111)  
(BLZ 511111111)

Patentanwalt

Dr. Eckhard Müller

**Anspruch 4** weist jetzt den Bezug auf ein Meßvolumen auf (ursprünglich offenbart auf Seite 18 in Zeile 10 der WO-Veröffentlichung) und umfaßt auch die Verwendung nur einer Detektor-Sender-Separation (ursprünglich offenbart in Anspruch 13).

**Anspruch 5** enthält nun das Merkmal der Lichtleitfasern aus dem ursprünglichen Anspruch 1.

Die Ansprüche 6 bis 9 sind ungeändert.

**Anspruch 10** entspricht dem bisherigen Anspruch 14, wobei die Rückbezüge auf die Tabellen gestrichen sind. **Anspruch 11** entspricht dem bisherigen Anspruch 15.

**Anspruch 12** entspricht dem bisherigen Anspruch 16, wobei die Rückbezüge auf die Tabellen gestrichen sind.

**Anspruch 13** entspricht dem bisherigen Anspruch 19.

**Anspruch 14** entspricht dem bisherigen Anspruch 20; der Bezug auf eine Figur wurde gestrichen.

**Anspruch 15** ist nun der zu Anspruch 1 korrespondierende Verfahrensanspruch.

**Anspruch 16** entspricht dem bisherigen Anspruch 18.

#### Klarheit

Bei den geänderten Ansprüchen dürften die unter Ziff. 1, 2 und 3 des Bescheides aufgeführten Mängel nicht mehr vorliegen. Die Menge der "und/oder" – Alternativen ist beim Erfindungsgegenstand leider kaum beschränkbar. Der Gegenstand, wie ihn Anspruch 1 definiert, kann nämlich

- einige Körpereigenschaften (vom lokalen Sauerstoffumsatz über die Sauerstoffumsatzrate bis zu aus Gewebefarbstoffgehalten abgeleiteten Daten) aus
- einen oder mehreren von 7 Meßwerten (von der lokalen Hämoglobinkonzentration bis zur Gewebetemperatur) ermitteln und
- enthält dazu die körperlichen Merkmale Sensor, Weißlichtquelle, Laserquelle, Detektoren und Auswerteeinheit

Damit ist der Gegenstand nach unserer Ansicht so deutlich beschrieben, daß ein Fachmann ihn verstehen und mit dem Stand der Technik vergleichen kann. Diesen Vergleich hat die Prüfungsabteilung selbst auch durchgeführt und unter Punkt 4.1 mit D1 einen Stand der Technik ermittelt, der zur Umformulierung des Anspruchs 1 führte. D1 ermittelt mit Weißlicht die Hämoglobinkonzentration, also einen der Meßwerte.

#### Neuheit

Anspruch 1 ist auf ein Gerät beschränkt, welches eine Weißlichtquelle und eine Laserlichtquelle hat. D1 hat nur eine Weißlichtquelle (Xenon-Hochdrucklampe, Spalte 1, Zeile 27).

Die anderen Entgegenhaltungen weisen nur Laserlichtquellen auf. Keine Entgegenhaltung hat beide Quellen. Anspruch 1 ist also neu. Eine Abgrenzung gegen D1 erschien nicht opportun, da D1 zwar Farbstoffkonzentrationen mißt (also einen der Werte, die die Erfindung auch mißt), aber daraus nicht die oben genannten mehreren abgeleiteten Körpereigenschaften ableitet

#### Erfinderische Tätigkeit

D1 verwendet eine Weißlichtquelle. Die anderen Dokumente des Recherchenberichts verwenden Laser. Ob bereits die Kombination Weißlicht und Laser erfunderisch ist, mag dahinstehen. Die Erfindung geht nämlich noch darüber hinaus. Erstmals wird ein Gerät vorgeschlagen, das aus den Meßwerten abgeleitete Größen - die oben als "Körpereigenschaften" bezeichneten Größen - ermittelt. So läßt sich zum Beispiel die Sauerstofftransportkapazität aus der Blutflußgeschwindigkeit (mit Laser gemessen) und der Hämoglobinkonzentration (mit Weißlicht gemessen) berechnen. Der Stand der Technik gab keinen Hinweis, um aus den einzelnen an sich bekannten Meßgeräten erstmals eine Vorrichtung zu schaffen, die diese abgeleiteten Werte ermittelt. Die Erfindung beruht daher auf erfunderischer Tätigkeit.

Es wird gebeten, die Gewährbarkeit der vorliegenden Anspruchsfassung festzustellen. Eine angepaßte Beschreibung kann kurzfristig nachgereicht werden. Die angeforderten Unterlagen (Dissertation A. Krug, Dissertation W. Dümmler, Prospekt NIRO Monitor, Prospekt AbTisSpec und Prospekt HemoSpec 2000) liegen bei.

Patentanwalt

Dr. Eckhard Müller

Für das Gerät EMPHO konnte kein Prospekt beschafft werden, da das Gerät nicht auf dem Markt käuflich erwerbar ist. In der Dissertation A. Krug ist das Gerät aber ab Seite 6 ausführlich beschrieben.

Dr. Eckhard Müller

Anlagen

K 25 P 1 EP/PCT  
14.11.2000

internationale Patentanmeldung PCT/EP99/08864

Bezeichnung: Vorrichtung zur nicht invasiven Bestimmung des Sauerstoffumsatzes und weiterer Parameter in biologischen Geweben

Anmelder: Dr. Alfons Krug

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Ermittlung des lokalen Sauerstoffumsatzes und/oder des Sauerstoffverbrauchs und/oder der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und/oder der transportierten O<sub>2</sub>-Menge und/oder der Sauerstoffverbrauchsrate und/oder der Sauerstoffumsatzrate und/oder aus dem Gehalt an Gewebefarbstoffen abgeleiteter Daten, ermittelt aus den Primärsignalen der lokalen Hämoglobinkonzentration und/oder des Gehalts an Gewebefarbstoffen und/oder der lokalen Sauerstoffsättigung und/oder der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder der Blutflußgeschwindigkeit und/oder der transportierten Blutmenge und/oder der Gewebetemperatur mit einem optischen Sensor (S) zum Auflegen auf das Gewebe, gekennzeichnet durch mindestens eine Weißlichtquelle (W) und mindestens eine Laserquelle (L), die Licht zum Sensor (S) schicken, einen oder mehrere Detektoren (DD, DR), die vom Gewebe zurückgestreutes Licht empfangen, und eine Auswerteeinheit.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Temperatursonde (DT) vorgesehen ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Auswerteeinheit ein Spektrometer,

ein Spektroskop, ein Laser-Doppler-Spektroskop, ein Gewebespektrometer, ein Gewebespektroskop und/oder ein Pulsoximeter und/oder eine Temperaturmessung (DT) vorgesehen sind.

4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Primärsignale auf ein optisch bestimmtes Meßvolumen bezogen werden und/oder daß durch Auswertung der verschiedenen Wellenlängenbereiche und mindestens einer Detektor-Sender-Separation das Meßvolumen des optischen Sensors bestimmt wird und Informationen aus unterschiedlichen Tiefen gewonnen werden.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Lichtquellen (W,L) und Sensor (S) und zwischen Sensor (S) und Detektoren (DD, DR) Lichtleitfasern vorgesehen sind, wobei bevorzugt die Lichtleitfasern des Sensors (S) auf einer Kreisform um eine zentrale Faser oder eine Temperatursonde (DT) angeordnet sind.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß je eine Faser für die Weißlichtquelle (W) und für den Laser (L), sowie jeweils mindestens zwei Detektionsfasern (DR, DD) auf einem Kreisbogen in definierten Abständen von den Beleuchtungsquellen liegen, die jeweils einer separaten Auswertung zugeführt werden.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektionsfasern (DR) zusammen ausgewertet werden.
8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beleuchteten Fasern für eine Weißlichtquelle und/oder eine Laserlichtquelle auf einem offenen oder geschlossenen Kreisbogen direkt um die Zentralfaser liegen und über eine oder mehrere Lichtquellen beleuchtet werden, wobei die

Detektion der rückgestreuten und/oder Laser-Doppler Signale über die Zentraalfaser erfolgt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die beleuchteten Fasern (W) und/oder (L) auf einem größeren Radius und/oder auf verschiedenen Kreisradien liegen, die zeitgleich und/oder alternierend illuminiert werden.
10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Bündel an Lichtleitfasern, das vom Sensor (S) zum Detektor oder zu einer Kamera, wie einer Farb-CCD-Kamera, reicht, so daß eine zweidimensionale Abbildung der ausgewerteten Signale erzeugt werden kann.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch einen zusätzlich tiefenselektiven Sensor (S) oder eine tiefenselektive Auswertung, so daß eine dreidimensionale Abbildung der aufgenommenen Meßwerte erzeugt werden kann.
12. Sauerstoffsensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche für Messungen am Trommelfell, bei dem die Primärsignale des Gewebespektrometers ( $SO_2$ , Hb<sub>Menge</sub>) und/oder des pulsatilen Gewebespektrometers und/oder des Pulsoximeters ( $SO_2$  art.) und/oder des Laser-Dopplers (Blood-Flow) in einer Reflexionsmessung aufgenommen und miteinander verrechnet werden, um die Sauerstoffparameter und/oder die Farbstoffparameter über den Ohrsensor bestimmen zu können.
13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern einer Separation  $x_i$  gemeinsam illuminiert und/oder ausgewertet werden.
14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß über sich gegenüberstehende Lichtleiter und/oder Lichtaus- und Eintrittsbereiche ein

Druckindikatorignal generiert wird, das die Verformung des Gewebes und/oder einer Membran aufgrund der Sensorapplikation aufzeigt.

15. Verfahren zur Ermittlung des lokalen Sauerstoffumsatzes und/oder des Sauerstoffverbrauchs und/oder der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und/oder der transportierten O<sub>2</sub>-Menge und/oder der Sauerstoffverbrauchsrate und/oder der Sauerstoffumsatzrate und/oder aus dem Gehalt an Gewebefarbstoffen abgeleiteter Daten, ermittelt aus den Primärsignalen der lokalen Hämoglobinkonzentration und/oder des Gehalts an Gewebefarbstoffen und/oder der lokalen Sauerstoffsättigung und/oder der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder der Blutflußgeschwindigkeit und/oder der transportierten Blutmenge und/oder der Gewebetemperatur mit einem optischen Sensor (S) zum Auflegen auf das Gewebe, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Weißlichtquelle (W) und mindestens eine Laserquelle (L), die Licht zum Sensor (S) schicken, sowie ein oder mehrere Detektoren (DD, DR), die vom Gewebe zurückgestreutes Licht empfangen, und eine Auswerteeinheit verwendet werden.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich die Temperatur des Gewebes gemessen und ausgewertet wird.

From: Dr. Eckhard Müller,  
European Patent and Trademark Attorney

To: The European Patent Office,  
Munich

Date: November 14, 2000

International patent application PCT/EP99/08864

Title: Apparatus for the noninvasive determination of the  
oxygen turnover and other parameters in biological  
tissues

Applicant: Dr. Alfons Krug

Concerning the communication of Aug. 17, 2000:

New claims 1 to 16 are appended for submission as proposed  
basis for future proceedings.

#### **Amendments**

Claim 1 exhibits the features of previous claims 1, 2 and 10.  
The use of optical fibers is no longer present in claim 1.

Claim 2 is somewhat shorter than original claim 2.

Claim 3 is unaltered.

Claim 4 now refers to a measured volume (originally disclosed  
on page 18 in line 10 of the WO publication) and also  
encompasses the use of only one detector-transmitter separation  
(originally disclosed in claim 13).

Claim 5 now contains the feature of the optical fibers from  
original claim 1.

Claims 6 to 9 are unaltered.

Claim 10 corresponds to previous claim 14 with the references to the tables deleted. Claim 11 corresponds to previous claim 15.

Claim 12 corresponds to previous claim 16 with the references to the tables deleted.

Claim 13 corresponds to previous claim 19.

Claim 14 corresponds to previous claim 20; the reference to a figure has been deleted.

Claim 15 is now the method claim corresponding to claim 1.

Claim 16 corresponds to previous claim 18.

#### Clarity

The deficiencies stated under Nos. 1, 2 and 3 of the communication should no longer be present in the amended claims. The quantity of "and/or" alternatives can, unfortunately, scarcely be reduced with the subject matter of the invention. This is because the subject matter as defined in claim 1 can ascertain

- some bodily properties (from the local oxygen turnover via the oxygen turnover rate up to data derived from tissue pigment contents) from
- one or more of 7 measurements (from the local hemoglobin concentration to the tissue temperature) and

- additionally contains the physical features of sensor, white light source, laser source, detectors and evaluation unit.

This means that the subject matter is in our opinion described sufficiently clearly for a skilled person to be able to understand it and compare it with the prior art. This comparison has also been carried out by the Examining Division to find under No. 4.1 in D1 a prior art which led to the rewording of claim 1. D1 uses white light to ascertain the hemoglobin concentration, that is to say one of the measurements.

#### **Novelty**

Claim 1 is restricted to an instrument which has a white light source and a laser light source. D1 has only a white light source (high-pressure xenon lamp, column 1, line 27).

The other citations have only laser light sources. No citation has both sources, and thus claim 1 is novel. Delimitation from D1 did not appear appropriate because, although D1 measures pigment concentrations (that is to say one of the values also measured by the invention), it does not derive the abovementioned plurality of derived bodily properties therefrom.

#### **Inventive step**

D1 uses a white light source. The other documents in the search report use lasers. It is unnecessary to establish whether the combination of white light and laser is inventive. This is because the invention goes beyond this. For the first time, an instrument which ascertains qualities derived from the measurements - the quantities referred to above as "bodily

properties" - is proposed. Thus, for example, the oxygen transport capacity can be calculated from the blood flow rate (measured by laser) and the hemoglobin concentration (measured by white light). The prior art gave no indication of how to produce an apparatus for the first time which ascertains these derived values from the individual measuring instruments known *per se*. The invention therefore involves an inventive step.

It is requested that allowability of the present version of the claims be established. An adapted description can be filed at short notice. The requested documents (thesis of A. Krug, thesis of W. Dümmeler, brochure on NIRO Monitor, brochure on AbtisSpec and brochure on HemoSpec 2000) are appended.

It is not possible to obtain a brochure on the EMPHO instrument because the instrument is not commercially available on the market. However, the instrument is described in detail on page 6 et seq. in the thesis of A. Krug.

K 25 P 1 EP/PCT  
Nov. 14, 2000

International patent application PCT/EP99/08864

Title: Apparatus for the noninvasive determination of the oxygen turnover and other parameters in biological tissues

Applicant Dr. Alfons Krug

Patent claims

1. An apparatus for ascertaining the local oxygen turnover and/or the oxygen consumption and/or the  $O_2$  transport capacity and/or the transported  $O_2$  amount and/or the oxygen consumption rate and/or the oxygen turnover rate and/or the oxygen turnover rate and/or data derived from the content of tissue pigments, ascertained from the primary signals of the local hemoglobin concentration and/or the content of tissue pigments and/or the local oxygen saturation and/or the arterial oxygen saturation and/or the blood flow rate and/or the transported amount of blood and/or the tissue temperature with an optical sensor (S) for placing on the tissue, characterized by at least one white light source (W) and at least one laser source (L) which send light to the sensor (S), one or more detectors (DD, DR) which receive light backscattered from the tissue, and an evaluation unit.
2. The apparatus as claimed in claim 1, characterized in that a temperature probe (DT) is provided.
3. The apparatus as claimed in claim 1 or claim 2, characterized in that a spectrometer, a spectroscope, a laser Doppler spectroscope, a tissue spectrometer, a tissue spectroscope and/or a pulse oximeter and/or a temperature measurement (DT) are provided as evaluation unit.

4. The apparatus as claimed in any of the preceding claims, characterized in that the primary signals are related to an optically determined measured volume and/or in that the measured volume of the optical sensor is determined and information is obtained from various depths by evaluation of the various wavelength ranges and at least one detector-transmitter separation.
5. The apparatus as claimed in claim 1, characterized in that optical fibers are provided between light sources (W, L) and sensor (S) and between sensor (S) and detectors (DD, DR), with the optical fibers of the sensor (S) preferably being arranged on a circular shape around a central fiber or a temperature probe (DT).
6. The apparatus as claimed in claim 5, characterized in that one fiber each for the white light source (W) and for the laser (L), and in each case at least two detection fibers (DR, DD) lie on an arc of a circle at defined distances from the illumination sources, each of which is fed to a separate evaluation.
7. The apparatus as claimed in claim 6, characterized in that the detection fibers (DR) are evaluated together.
8. The apparatus as claimed in claim 1, characterized in that the illuminated fibers for a white light source and/or a laser light source lie on an open or closed arc of a circle directly around the central fiber and are illuminated by one or more light sources, with detection of the backscattered and/or laser Doppler signals taking place through the central fiber.
9. The apparatus as claimed in claim 8, characterized in that the illuminated fibers (W) and/or (L) lie on a larger

radius and/or on different radii of a circle which are illuminated synchronously and/or alternately.

10. The apparatus as claimed in any of the preceding claims, characterized by a bundle of optical fibers which extends from the sensor (S) to the detector or to a camera, such as a color CCD camera, so that a two-dimensional image of the evaluated signals can be generated.
11. The apparatus as claimed in claim 10, characterized by an additionally depth-selective sensor (S) or a depth-selective evaluation so that a three-dimensional image of the recorded measurements can be generated.
12. An oxygen sensor as set forth in any of the preceding claims for measurements on the eardrum, in which the primary signals of the tissue spectrometer ( $SO_2$ ,  $Hb_{Amount}$ ) and/or of the pulsatile tissue spectrometer and/or of the pulse oximeter ( $SO_2_{art.}$ ) and/or of the laser Doppler (blood flow) are recorded in a reflection measurement and combined with one another in order to be able to determine the oxygen parameters and/or the pigment parameters via the ear sensor.
13. The apparatus as claimed in claim 1, characterized in that the fibers with a separation  $x_i$  are illuminated and/or evaluated together.
14. The apparatus as claimed in any of the preceding claims, characterized in that a pressure indicator signal is generated via opposing light guides and/or light exit and entry regions and indicates the deformation of the tissue and/or of a membrane because of application of the sensor.
15. A method for ascertaining the local oxygen turnover and/or the oxygen consumption and/or the  $O_2$  transport capacity

and/or the transported  $O_2$  amount and/or the oxygen consumption rate and/or the oxygen turnover rate and/or data derived from the tissue pigment content, ascertained from the primary signals of the local hemoglobin concentration and/or the tissue pigment content and/or the local oxygen saturation and/or the arterial oxygen saturation and/or the blood flow rate and/or the transported amount of blood and/or the tissue temperature with an optical sensor (S) for placing on the tissue, characterized in that at least one white light source (W) and at least one laser source (L) which send light to the sensor (S), and one or more detectors (DD, DR) which receive light backscattered from the tissue, and an evaluation unit, are used.

16. The method as claimed in claim 15, characterized in that additionally the temperature of the tissue is measured and evaluated.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**VORRICHTUNG ZUR NICHTINVASIVEN BESTIMMUNG DES SAUERSTOFFUMSATZES IN GEWEBEN****Beschreibung:**

Die Erfindung betrifft die Bestimmung des lokalen Sauerstoffumsatzes, des Sauerstoffverbrauchs, des Sauerstoffgehalts und der lokal transportierten Sauerstoffmenge in durchbluteten Geweben mit einem optischen Sensor nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Der Sauerstoff ist von elementarer Bedeutung für fast alle Zellen in biologischen Geweben. In durchbluteten Geweben wird der Sauerstoff zum größten Teil in gebundener Form am Hämoglobin, das in den Erythrozyten eingelagert ist, von der Lunge zur den sauerstoffverbrauchenden Zellen transportiert. Arterielles Hämoglobin im großen Körperkreislauf, das in der Lunge aufgesättigt wurde, ist fast zu 100 % mit Sauerstoff gesättigt. Im peripheren Gewebe wird der Sauerstoff dann entlang der Kapillaren an die Zellen abgegeben. Entsprechend niedrigere Sättigungen des Hämoglobins mit Sauerstoff werden in den Gewebebereichen am venösen Ende der Kapillare und in den nachgeschalteten Venolen und Venen gemessen.

Die Messung des Sauerstoffgehalts lässt sich, dem Stand der Technik entsprechend, nur mit sehr aufwendigen Verfahren, wie NMR (Nuclear Magnetic Resonance), nicht invasiv im Gewebe durchführen. Zudem sind dynamische Messungen des Sauerstoffverbrauchs oder ein Monitoring der Sauerstoffentnahme durch die Zellatmung mit den NMR-Methoden bisher nicht möglich.

Der energetische Metabolismus der Zellen, der eng an die der Sauerstoffaufnahme gekoppelt ist, kann nur invasiv bestimmt werden, durch Entnahme von Gewebe- oder

Körperflüssigkeitsproben und anschließender biochemischer Laboranalyse der Stoffwechselprodukte. Somit sind mit diesen biochemischen Labormethoden keine dynamischen Messungen des Sauerstoffverbrauchs oder ein Langzeitmonitoring möglich.

Die arterielle Sättigung des Hämoglobins  $SO_2$  (%) im arteriellen Strombett kann durch sogenannte Pulsoximeter bestimmt werden, die jedoch herkömmlicherweise nicht die Bestimmung der kapillär-venösen Hämoglobin-Sättigungswerte, der Hämoglobinkonzentration im Meßvolumen oder der Blutflusses ermöglichen. Die bei der Pulsoximetrie verwendeten Verfahren basieren auf Erkenntnissen aus der Küvettenphotometrie und verwenden nur wenige Einzelwellenlängen, so daß eine Meßvolumenveränderung und die Registrierung von Streu- oder Absorptionsveränderungen nicht berücksichtigt werden können. Dadurch sind diese Meßverfahren mit erheblichen Meßunsicherheiten belastet. Der Vorteil dieser Geräte bisher ist, daß sie sehr günstig sind und leicht zu handhaben sind.

Es sind heute einige spektrometrische und spektroskopische Verfahren zur Bestimmung der Sättigung des Hämoglobins  $SO_2$  [%] im kapillär-venösen Strombett und der Menge an Hämoglobin im Meßvolumen bekannt (EMPHO, NIRO500, HemoSpec und neu AbTisSpec). Diese Systeme erlauben zum Teil eine quantitative Bestimmung der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff  $SO_2$  [%]. Im Vergleich hierzu ist die Bestimmung der Blutmenge oder der Hämoglobinkonzentration im kapillär-venösen Gewebebett mit den genannten Systemen nur in relativen Maßzahlen möglich. Mit den genannten Verfahren ist eine quantitative Angabe der Hämoglobinkonzentration im Meßvolumen bzw. der Blutmenge im Gewebe nicht möglich, da diesen Verfahren der Bezug auf den Detektionsbereich und damit auf den Lichtweg bzw. die Tiefenselektivität fehlt.

Einen möglicher Ansatz der Quantifizierung des Lichtweges und damit des effektiven Meßvolumens bieten zwei Verfahren;

erstens die sogenannte PMS (Phase-Modulated Spektroskopie) und zweitens die TRS (Time-Resolved Spektroskopie). Diese zeitaufgelösten Verfahren haben jedoch den entscheidenden Nachteil, daß sie aufgrund des notwendigen Einsatzes von Laserquellen nur mit wenigen Wellenlängen arbeiten können. Somit ist die Bestimmung der Sättigung des Hämoglobins mit  $O_2$ , die aus der spektralen Absorptionsveränderung des Lichtes ermittelt wird, nur schwierig zu erreichen und wenn, dann nur mit sehr teueren Laserverfahren.

Mit Laser-Doppler-Verfahren, wie z. B. dem OptoFlow, lassen sich die Blutflußgeschwindigkeiten und die Blutflußmenge als relative Größen gewinnen. Diese Klasse von optischen Verfahren, die auf der Auswertung der Doppler-Signale basieren, ermöglichen keine Aussage zur Bestimmung der Sauerstoffbeladung der Erythrozyten (der roten Blutkörperchen) oder des aktuellen Meßvolumens.

Für eine vollständige Beschreibung des Zustandes der Sauerstoffversorgung von durchbluteten Geweben müssen jedoch zusätzlich zu dem Parameter der Blutflußgeschwindigkeit auch die bewegte Blutmenge (Anzahl der bewegten roten Blutkörperchen), die gesamte Blutmenge im Gewebe (auch Hämoglobinkonzentration genannt) und die Beladung der roten Blutkörperchen mit Sauerstoff (auch Hämoglobinoxygenierung oder Sättigung  $SO_2$  genannt) meßtechnisch bestimmt werden.

Aus der EP 771 546 A2 ist eine Vorrichtung zur nicht invasiven optischen Messung des Blutflusses in biologischem Gewebe bekannt.

Die Lichtausbreitung in biologischen Medien, Streususpensionen, Gewebeschnitten und intakten Geweben und Zellstrukturen wird bestimmt durch deren optische Eigenschaften. Die Lichtausbreitung wird dabei durch die beiden Grundphänomene Lichtabsorption und Lichtstreuung

bestimmt. Die Absorption des Lichtes oder die Abschwächung im Sinne einer Umwandlung der Lichtenergie in Licht einer höheren Wellenlänge, findet durch Wechselwirkung mit zellulären und subzellulären Strukturen von Makromolekülen und Einzelmolekülen statt. Ein stark absorbierendes Molekül im sichtbaren Bereich der Wellenlängen ist z. B. die Häm-Gruppe im Hämoglobinmolekül. Durch Absorption verliert sichtbares Licht einen Teil seiner Intensität auf dem Lichtweg durch das Gewebe. Die Absorptionsmessungen der Erfindung beziehen sich primär auf das Hämoglobin, den roten Blutfarbstoff, der in nahezu allen Geweben auch der stärkste Absorber im sichtbaren Wellenlängenbereich ist.

Im Unterschied hierzu verliert das Licht durch elastische Streuung keine Energie. Die einlaufende elektromagnetische Welle, die mit dem Streuzentrum wechselwirkt, strahlt nach der Anregung durch die einlaufende Lichtwelle die Energie wieder in die verschiedenen Raumwinkel ab. Dabei behält das Licht seine Wellenlänge bei, nur die Ausbreitungsrichtung des Lichtes wird durch die Streuzentren verändert. Der physikalische Vorgang auf molekularer Ebene ist so vorzustellen, daß die Streupartikel durch die einlaufende Lichtwelle angeregt werden und daraufhin die Energie bei derselben Wellenlänge wieder an den Raum abgeben. Es hängt nun von der Geometrie, der Form und der elektromagnetischen Verteilung der Elektronenschalen des Moleküls sowie der Struktur ab, in welche Richtungen eine Abstrahlung der Lichtenergie stattfindet.

Der einfallende, gerichtete Strahl wandelt sich auf dem Weg durch das Gewebe um in diffuse Strahlung und addiert sich zur Vorwärtsstreuung der angeregten Streuzentren. Nach unter Umständen mehrfacher Streuung gelangt ein kleiner Teil der eingestrahlten Lichtintensität zur Oberfläche zurück. Die Rückwärtsabstrahlung aller Streuzentren summiert sich zur Rückwärtsstreuung. Mit den Lichtleitern an der Organoberfläche

kann nur Licht detektiert werden, das rückgestreut und auf seinem Lichtweg durch Absorption nicht ausgelöscht wurde. Der Lichtleiter erfaßt jedoch an der Organoberfläche nur Licht, das innerhalb der Lichtleiterapertur rückgestreut wird. Diese Vorstellung von der Lichtausbreitung ist formal beschrieben in der Strahlungstransporttheorie.

Aufgabe der Erfindung ist die meßtechnische Erfassung der Hämoglobinoxygenierung und der Hämoglobinconcentration sowie davon abgeleiteter Meßwerte, sowie der Vorschlag eines Gerätes zur Ermittlung des Sauerstoffgehalts und anderer verwandter Parameter (siehe Tabelle 1).

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst von einer Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1. Ausführungen der Erfindung sind Gegenstände von Unteransprüchen. Ein geeigneter Name für das erfindungsgemäße Gerät wäre AbTisSpec, ein Akronym für Absorptions-Tissue-Spectrophotometer.

Erfindungsgemäß wird also eine Vorrichtung vorgeschlagen, die den Sauerstoffgehalt sowie davon abgeleitete Daten mit einem optischen Sensor zum Auflegen auf das Gewebe erfaßt. Sie enthält eine oder mehrere Lichtquellen, die Licht über Lichtleitfasern zum Sensor schicken, einen oder mehrere Detektoren, die vom Gewebe zurückgestreutes Licht über Lichtleitfasern empfangen und eine Auswerteeinheit, die aus dem rückgestreuten Licht Erkenntnisse über den Sauerstoffhaushalt gewinnt. Eine solche Vorrichtung ist für andere Zwecke beispielsweise in der EP 771 546 A2 beschrieben, deren Offenbarung und gerätetechnische Ausgestaltung hier vollinhaltlich zum Gegenstand der Erfindung gemacht wird.

Bevorzugt wird als Lichtquelle eine Weißlichtquelle und/oder eine Laserquelle verwendet. Während die Weißlichtquelle das Licht ins Gewebe einbringt, dessen rückgestreute Anteile später spektral zerlegt werden, bringt die Laserlichtquelle

ein monochromatisches Licht ein, an dessen rückgestreutem Anteil eine Frequenzverschiebung meßbar ist, so daß eine Dopplermessung und damit eine Geschwindigkeitsmessung möglich sind.

Für die Illumination wird eine Weißlichtquelle (oder verschiedene breitbandige LED's) verwendet. Entscheidend ist eine Lichtquelle mit hoher Leuchtfelddichte und einem möglichst weißen und glatten Spektrum. Das aus dem Gewebe rückgestreute Licht wird über einen Polychromator spektral zerlegt, verstärkt und nachfolgend als wellenlängenabhängiges Licht-Intensitätsmuster zur Auswertung gebracht.

Der Wellenlängenbereich von 500 bis 650 nm (VIS) ist besonders für oberflächennahe Messungen geeignet. Dagegen ist der Wellenlängenbereich von 600 nm bis 900 nm (NIR) besonders für tiefenselektive Messungen auch in größeren Tiefen geeignet, da die effektive Eindringtiefe des Lichtes im NIR Wellenlängenintervall größer ist als im zuerst genannten Wellenlängenintervall. Durch verschiedene Abstände von Illuminations- und Detektionsbereichen werden zudem unterschiedliche Meßvolumina durch die Sensorgeometrie vorgegeben. Die Kombination der Auswahl von Detektionsabständen und entsprechenden Wellenlängenintervallen kann somit klar definiert werden und erlaubt die deutliche Abgrenzung einzelner Meßvolumina gegeneinander. Für die Berechnung der Sättigungswerte wird die spektrale Form der Spektren, z. B. über ein Formerkennungs- und Mischverfahren oder einer Approximation der Diffusionsgleichung, ausgewertet. Als Meßwerte erhält man erfindungsgemäß tiefenselektiv die Sättigung des Hämoglobins mit  $O_2$  im kapillär-venösen Gewebebett.

Das Meßvolumen wird durch ein neues Verfahren, nämlich über die Messung eines Intensitätsgradienten an der Oberfläche in Kombination mit der Bestimmung der Absorptions- und

Streukoeffizienten aus den Dopplermessungen, sowie der spektrometrischen Messungen, bestimmt.

Die Hämoglobinmenge läßt sich aus der Auswertung der spektrometrischen Daten gewinnen. Die Absorption hervorgerufen durch die Lichtabschwächung durch das Hämoglobin wird über ein Verfahren bestimmt, dessen Grundzüge erstmals bei A. Krug, Dissertation, Uni Erlangen-Nürnberg 1998, beschrieben werden.

Für die Beschreibung der vollständigen Sauerstoffversorgungssituation bedarf es einer Vielzahl von Meßgrößen (siehe Tabelle 1). Es muß die arterielle Sättigung und unabhängig hiervon die kapillär-venöse Sättigung des Hämoglobins bestimmt werden. Aus der Differenz von arterieller Sättigung zur Sättigung des Hämoglobins in den Kapillaren, Venolen und Venen läßt sich dann der  $O_2$ -Umsatz, bzw. die Sauerstoffaufnahme bestimmen. Verrechnet man diese Differenzmenge mit den Blutflußwerten, so ergibt sich hieraus der  $O_2$ -Verbrauch im untersuchten Gewebevolumen, der somit lokal bestimmt werden kann.

Zusammengefaßt müssen folgende Bestimmungsgrößen für die Bestimmung der lokalen Sauerstoffversorgung ermittelt werden:

1. Tiefenselektiv die Sättigung des Hämoglobins  $SO_2$  [%] im arteriellen Strombett.
2. Tiefenselektiv die Sättigung des Hämoglobins  $SO_2$  [%] im kapillär-venösen Strombett.
3. Tiefenselektiv die Menge an Hämoglobin im Meßvolumen, aus den Absorptionskoeffizienten.
4. Größe des Meßvolumens, resultierend aus der Oberflächengradientenmessung, den Streukoeffizienten und den Anisotropiefaktoren, oder aus Modellen der Diffusionstheorie.
5. Tiefenselektiv die Blutflußmenge und die Blutflußgeschwindigkeit.
6. Die lokale Gewebetemperatur.

Die Kombination dieser Meßgrößen und die Detektion über einen integrierenden Sensor, der Messungen in dem gleichen Areal garantiert, erlaubt eine Messung des lokalen Sauerstoffumsatzes von durchblutetem Gewebe.

Als Auswerteeinheit können ein Spektrometer, ein Spektroskop, ein Laser-Doppler-Spektroskop, ein Gewebespektrometer, ein Gewebespektroskop, ein Pulsoximeter und/oder ein Temperaturmeßgerät je allein oder in beliebiger Kombination vorgesehen sein.

Damit lassen sich

- a) der lokale Sauerstoffgehalt,
- b) der lokale Sauerstoffverbrauch in arteriell-venös gemischem Gewebe,
- c) die Sauerstoffverbrauchsrate in arteriell-venös gemischem Gewebe,
- d) die gesamte Blutmenge,
- e) die lokale Sauerstofftransportkapazität,
- f) die lokal transportierte Sauerstoffmenge,
- g) der Sauerstoffumsatz in arteriell-venös gemischem Gewebe,
- h) die Sauerstoffumsatzrate in arteriell-venös gemischem Gewebe und/oder
- i) der lokale Gewebe-Sauerstoffpartialdruck in durchbluteten Geweben ermitteln.

In einer Ausführung der Erfindung werden durch Auswahl des Wellenlängenbereichs und der Detektor-Sender-Separation Informationen aus unterschiedlichen Tiefen gewonnen. So können Meßwerte sowohl von der Geweboberfläche als auch aus tieferen Regionen ermittelt werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich nicht nur zur Detektion des Hämoglobins und der daraus ableitbaren Meßwerte, sondern auch zur Ermittlung des Gehalts an Gewebefarbstoffen,

wie Cytochrome, Myoglobin, Melanin, Bilirubin oder anderen im Gewebe anwesenden Farbstoffen, sowie davon abgeleiteter Daten. Dazu kann der gleiche optische Sensor zum Auflegen auf das Gewebe verwendet werden. Ebenso die eine oder die mehreren Lichtquellen, die Licht über Lichtleitfasern zum Sensor schicken. Zudem ein oder mehrere Detektoren, die vom Gewebe zurückgestreutes Licht über Lichtleitfasern empfangen und einer Auswerteeinheit zuleiten. Die Auswerteeinheit verarbeitet die empfangenen Daten entsprechend und ermittelt den Farbstoffgehalt, dessen Verteilung oder dessen Transport.

Auch in dieser Vorrichtung kann als Lichtquelle eine Weißlichtquelle und/oder eine Laserquelle vorgesehen sein.

Ebenso können als Auswerteeinheit ein Spektrometer, ein Spektroskop, ein Laser-Doppler-Spektroskop, ein Gewebespektrometer, ein Gewebespektroskop, ein Pulsoximeter und/oder ein Temperatursensor je einzeln oder in beliebiger Kombination vorgesehen sein.

Durch die Auswahl des Wellenlängenbereichs und der Detektor-Sender-Separation können Informationen aus unterschiedlichen Tiefen gewonnen werden.

In einer weiteren Ausführung der Erfindung kann ein Bündel an Lichtleitfasern, das vom Sensor zum Detektor oder zu einer Kamera, wie einer CCD-Kamera, reicht, vorgesehen sein, so daß eine zweidimensionale Abbildung der aufgenommenen Meßwerte erzeugt werden kann. Damit kann eine äußerst anschauliche Abbildung der flächigen Hämoglobinverteilung und/oder der Sauerstoffsättigung und/oder der Sauerstoffparameter, entsprechend Tabelle 1, und/oder der Verteilung anderer Farbstoffe in oder am Rand eines Gewebes hergestellt werden.

Bei Verwendung eines zusätzlich tiefenselektiven Sensors oder einer tiefenselektiven Auswertung kann eine dreidimensionale

Abbildung der aufgenommenen Meßwerte erzeugt werden. Dies erlaubt einen "Einblick" ins Innere eines Organs oder eines Gewebes und erlaubt eine schichtweise Darstellung der relevanten Daten.

Entscheidend für diese optischen Messungen entsprechend der Erfindung ist der direkte Kontakt des Sensors mit der Organoberfläche. Nur hierdurch ist es möglich, Licht-Rückstremessungen anstelle von z.B. Licht-Reflexionsmessungen durchzuführen. Nur bei einem aufliegenden Sensor können tiefenselektive Messungen oder auch meßvolumenbezogene Messungen durchgeführt werden. Für Messungen der Mikrozirkulation ist es natürlich entscheidend, entsprechende mechanische Applikatoren zu konstruieren, die die Mikrozirkulation auch in der oberflächennahen Kapillarschicht nicht beeinträchtigen.

Weitere Vorteile, Merkmale und Anwendungen der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung mehrerer Ausführungsbeispiele anhand der Zeichnungen. Dabei gehören alle gezeigten Merkmale für sich oder in beliebiger Kombination zur Erfindung, unabhängig von ihrer Zusammenfassung in der Beschreibung oder den Ansprüchen.

Es zeigen:

- Fig. 1 einen integrierten Sensor,
- Fig. 2 Applikationsform des Sensor, Integration von Laser-Doppler und Gewebespektrometer,
- Fig. 3 Applikationsform des Sensor, Integration von Laser-Doppler und Gewebespektrometer,
- Fig. 4 Applikationsform des Sensor, Integration von Gewebespektrometer und/oder Laser-Doppler,
- Fig. 5 Applikationsform des Sensor, Integration von Gewebespektrometer und/oder Laser-Doppler,
- Fig. 6 Applikationsform des Sensor, Integration von Laser-Doppler und Gewebespektrometer,

Fig. 7 ein Gewebespektrometer,  
Fig. 8 ein Zweischichtenmodell,  
Fig. 9 Gewebe-Rohspektren,  
Fig. 10 Hämoglobinspektren 0 bis 100 % oxygeniert,  
Fig. 11 einen Ohrsensor,  
Fig. 12 einen Secure-Sensor,  
Fig. 13 die Extinktion als Funktion der  
Hämoglobinkonzentration und Oxygenierung,  
Fig. 14 die Extinktion als Funktion der  
Hämoglobinkonzentration im isoliert perfundierten  
Gewebe,  
Fig. 15 Rückstreuefunktionen in x- und z-Richtung  
Fig. 16 eine Streuküvette,  
Fig. 17 Detektionstiefen,  
Fig. 18 Übertragungsfunktion der x- zu z-Gradienten,  
Fig. 19 das Modell eines Meßvolumens,  
Fig. 20 zwei Absorptionsspektren,  
Fig. 21 eine Vorrichtung zur Aufnahme zweidimensionaler  
Meßwertverteilungen,  
Fig. 22 eine zweidimensionale Meßwertverteilung,  
Fig. 23 eine Vorrichtung zur Aufnahme dreidimensionaler  
Meßwertverteilungen und  
Fig. 24 Cytochromspektren, oxidierte Cytochrome und  
reduzierte Cytochrome gemessen in Mitochondrien-  
Suspension.

Fig. 1 zeigt schematisch von unten, also vom Gewebe aus, gesehen, eine lediglich beispielhafte Ausführung eines integrierten Sensor S oder Meßkopfes, wie er in der erfindungsgemäßen Vorrichtung Verwendung finden kann. Er enthält hier zur Illumination die Weißlichtquelle W, die Laserlichtquelle L und eine Mehrzahl an Detektoren, wobei mit DD die Detektoren für Dopplersignale und mit DR die Detektoren für rückgestreute Intensitäten bezeichnet sind. Die gezeigte linienförmige Anordnung ist lediglich beispielhaft. Viele andere Anordnungen sind möglich, wobei die Detektoren DR, die

weiter von der Lichtquelle W entfernt sind, Licht empfangen, das in tiefere Regionen des Gewebes eingedrungen ist und dort rückgestreut wurde, wie in der EP 771 546 A2 beschrieben ist. Zusätzlich ist ein Temperatursensor DT gezeigt.

Erfnungsgemäß werden über das integrierte Sensorsystem S Photonen einer kohärenten monochromatischen Lichtquelle L und bevorzugt zusätzlich Photonen einer/mehrerer breitbandiger Weißlichtquellen W in das Gewebe in einem ersten Bereich eingestrahlt. In unterschiedlichen Abständen zu diesem ersten Bereich werden die wieder austretenden Photonen detektiert (DD, DR). Im räumlichen Wechsel wird das Licht detektiert für die Laser-Doppler-Auswertung und für die spektroskopische oder spektrometrische Auswertung. Der Aufbau des integrierten Sensors ist in Fig. 1 beispielhaft dargestellt.

Die tiefenselektiven Laser-Doppler-Messungen können mit einer Vorrichtung, wie sie in der EP 771 546 A2 beschrieben ist, durchgeführt werden.

Erfnungsgemäß wird in Fig. 2 eine spezielle Form des Applikators gezeigt, die besonders für endoskopische Messungen im Magen-Darmbereich Anwendung findet. Der Vorteil dieser Faseranordnung liegt in der kompakten Bauform und leicht reproduzierbaren Geometrie. Wie oben steht W für die Stelle der Beleuchtung mit einer Weißlichtquelle, L für die Beleuchtung mit der Laserquelle. Im räumlichen Wechsel wird das Licht detektiert für die Laser-Doppler-Auswertung DD und für die spektroskopische oder spektrometrische Auswertung DR. Dieser Sensor erlaubt Messungen in jeweils zwei Detektionstiefen. Der Temperatursensor DT kann optional im Zentrum des Sensors angeordnet werden, oder eine weitere Faser.

Fig. 3 zeigt eine erfindungsgemäß leicht veränderte Anordnung aus Fig. 2, für Anwendungen mit zwei Separationen für die Laser-Doppler-Messungen DD und Auswertung DR der spektrometrischen und/oder spektroskopischen Messungen in einer Separation, jedoch mit größeren Gesamtquerschnitten, aufgrund der Zusammenfassung der Intensitäten dreier Detektionsfasern. Fig. 2 zeigt eine Weißlichtquelle W und eine Laserlichtquelle L.

Die Faseranordnung der Fig. 4, zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Bestimmung der Primärsignale die über ein Gewebespektrometer gewonnen werden, der arteriellen Sauerstoffsättigung, der lokalen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, sowie der lokalen Hämoglobinkonzentration, wie auch der Parameter aus Tabelle 3. Diese Anordnung hat aufgrund der homogenen Ausleuchtung des zentralen Areals durch die hier beispielhaft gezeigten sechs Weißlichtquellen W besondere Vorteile auch als Reflexionssensor eingesetzt werden zu können. Diese Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, daß sich die Fasern W zur Beleuchtung auf einem Kreis um die Detektorfaser DR befinden. In diese Fasern W wird über eine oder mehrere Lichtquellen Licht zum Sensor S transportiert.

Fig. 5 zeigt eine erfindungsgemäß veränderte Form der in Fig. 4 gezeigten Vorrichtung für die gleichen, dort genannten Anwendungen, nur für Messungen in größeren Eindringtiefen. Die größeren Eindringtiefen werden aufgrund der größeren Sender-Detektor-Separation erreicht. Auch lassen sich beide Vorrichtungen (Fig. 5 und Fig. 4) kombinieren, dann wenn die Beleuchtungsquellen auf einer Kreisanordnung alternierend in Bezug auf Zeit oder Wellenlänge benutzt werden.

Fig. 6 ist eine veränderte Form des Basissensors aus Fig. 1, in der Art, daß anstelle von jeweils einer Faser in jeder Separation eine ganze Linie, bestehend aus mindestens 2 Fasern

angeordnet wurde. Dieser Sensor erlaubt integrierende Messungen in größeren Arealen. Die Tiefenselektivität des Sensors aus Fig. 1 bleibt nahezu erhalten. Vorrichtung dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern einer Separation ( $x_i$ ) parallel ausgewertet werden.

Die Fig. 7 gibt den prinzipiellen Aufbau eines Gewebephotosimeters oder Gewebespektrometers wieder. Die Kernkomponenten sind eine breitbandige Lichtquelle W, zum Sensor S führende Lichtleitfasern für die Illumination des Gewebes und vom Sensor S wegführende Lichtleitfasern für die spektral-zerlegte Detektion des rückgestreuten Lichtes aus dem Gewebe. Die Detektionseinheit enthält einen Polychromator, der zugleich das Licht spektral zerlegt und wellenlängenabhängig die detektierten Intensitäten quantifiziert. Somit stellt das Gewebephotosimeter als Ausgangswerte die Farbspektren zur Verfügung, die für die spezifischen, sich anschließenden Auswertungen der spektralen Information verwendet werden. Im Aufbau nach Fig. 7 wurde parallel zum Polychromator noch eine spektroskopische Empfangseinheit geschaltet, die es erlaubt, in einem eingeschränkten Wellenlängenbereich bzw. bei Einzelwellenlängen die detektierten Rückstreuintensitäten mit größerer Geschwindigkeit und höherer Empfindlichkeit erfassen zu können. Wichtig wird diese Detektoreinheit für die Auswertung der pulsatilen Blutsignale, so z. B. bei der Bestimmung der arteriellen Sättigung des Hämoglobins.

Für die Illumination wird zum Beispiel eine Weißlichtquelle W (oder verschiedene breitbandige LED's) verwendet. Entscheidend ist eine Lichtquelle mit hoher Leuchtfelddichte und einem möglichst weißem und glatten Spektrum. Das aus dem Gewebe rückgestreute Licht wird - spektral zerlegt über einen Polychromator - verstärkt und nachfolgend als wellenlängenabhängiges Licht-Intensitätsmuster zur Auswertung gebracht.

Für die Detektion der oberflächennahen Hämoglobinwerte sind Detektoreinheiten notwendig, die besonders hohe Empfindlichkeit im sichtbaren Wellenlängenbereich besitzen. Die Absorptionswerte des Hämoglobins erlauben im Wellenlängenband von 500 bis 650 nm die Bestimmung der Hämoglobinwerte bis in eine Tiefe von maximal 4 Millimetern.

Entsprechend der Erfindung werden zwei Wellenlängenbereiche definiert und unterschieden.

Der Wellenlängenbereich von 500 bis 650 nm (VIS) ist besonders für oberflächennahe Messungen und der Wellenlängenbereich von 580 nm bis 900 nm (NIR) ist besonders für tiefenselektive Messungen auch in größeren Tiefen und größeren Volumina geeignet, da die effektive Eindringtiefe des Lichtes im NIR Wellenlängenintervall größer als im zuerst genannten Wellenlängenintervall ist. Für die Detektion der Hämoglobinwerte im Makrovolumen ist eine Detektoreinheit notwendig, die besonders hohe Empfindlichkeit im infrarotnahen Wellenlängenbereich besitzt. Die Absorptionswerte des Hämoglobins im Wellenlängenbereich von 600 bis 900 nm sind um den Faktor 10 bis 20 niedriger als im sichtbaren Wellenlängenbereich. Durch die verminderte Lichtabschwächung sind prinzipiell höhere effektive Eindringtiefen in das Gewebe möglich. Durch verschiedene Abstände von Illuminations- und Detektionsbereichen werden zudem unterschiedliche Meßvolumina durch die Sensorgeometrie vorgegeben. Die Kombination der Auswahl von Detektionsabständen und entsprechenden Wellenlängenintervallen kann somit klar definiert werden und erlaubt die deutliche Abgrenzung einzelner Meßvolumina gegeneinander.

Erfnungsgemäß sind erstens durch die Kombination der Auswahl des Wellenlängenbereichs von 500 bis 650 nm und der Lichtleiterseparation kleiner 2 mm selektiv oberflächennahe Messungen möglich. Zweitens sind durch die Auswahl des

Wellenlängenbereichs von 650 bis 900 nm zusammen mit Lichtleiterseparationen größer 2 mm Messungen im Makrovolumen und in großen Detektionstiefen möglich.

Die Detektoreinheit mit Polychromator ist das Herzstück des erfindungsgemäßen Gewebespektrometers. Eine möglichst hohe Quantenausbeute und die daraus resultierende hohe Detektionsfrequenz sind erwünscht. Die höchsten Anforderungen an die Detektionsgeschwindigkeit werden bei der Applikation der Methode in der Kardiologie gestellt, da hier die schnellsten physiologischen Reaktionen zu erwarten sind. Die Sättigung des Hämoglobins  $SO_2$  pulsiert am Myocard mit der Herzfrequenz. Die kritischen  $SO_2$ -Werte sind am Ende der Systole zu erwarten, da während der Kontraktion die Myocarddurchblutung, aufgrund des hohen Druckes im Ventrikel, stark eingeschränkt ist. Die Herzfrequenz beträgt ungefähr 1/sec, mit einer systolischen Kontraktionsdauer im Bereich von 100 ms. Daraus resultiert eine maximal notwendige Abtastfrequenz von 10 msec um dieses Intervall noch ausreichend auflösen zu können. Alle anderen physiologischen Vorgänge im menschlichen Organismus verlaufen entsprechend langsamer und können mit niedrigeren Abtastfrequenzen detektiert werden. Ein weiterer Vorteil hoher Abtastraten ist die steigende Bediensicherheit, die „verwacklungssichere“ Aufnahmen gewährleisten.

Die nachfolgende Tabelle stellt eine Übersicht über die Sauerstoffparameter zur Beschreibung der lokalen Versorgungssituation dar, die mit dem erfindungsgemäßen integrierten Sensorkonzept möglich sind. In der Tabelle wurde eine Kreuz an die Stelle gesetzt, an der ein Signal entweder aus den Gewebespektrometerwerten, den Laser-Doppler-Daten den Pulsoximeterwerten oder aus den Temperaturwerten benötigt wird, um hieraus den entsprechenden Sauerstoffparameter bestimmen zu können. Die Definitionen der genannten lokalen

Sauerstoffversorgungsgrößen werden untenstehend näher erläutert.

Sauerstoff-parameter	Gewebespektrometer				Laser-Doppler			Pulsoxi-meter	Tem p.
	SO <sub>2</sub> kap.- ven.	Hb <sub>conc</sub>	Meßvol. bzw. Intensitäts gradient	Hb <sub>conc/v</sub> α	Blood -Flow	Veloci ty v	Pulsat ilität	SO <sub>2</sub> arteriell	T
Sauerstoff-gehalt	X		X	X					
Sauerstoff-verbrauch	X		X	X			X	X	
Blutmenge- Gesamt			X	X					
O <sub>2</sub> -Transport- Kapazität		X			X				
Transp. O <sub>2</sub> - Menge	X	X			X				
Sauerstoff- verbrauchs-rate	X	X					X	X	
Sauerstoff- umsatz	X		X	X		X	X	X	
Sauerstoff- umsatzrate	X	X			X		X	X	
Gewebe-pO <sub>2</sub>	X								X

Tabelle 1: Zusammenstellung der Verfahren, durch die mit Einsatz des Gewebespektrometers, des Laser-Doppler-Spektroskops, des Pulsoximeters und/oder eines Temperaturmeßgerätes sich die klinisch relevanten Blut- bzw. Sauerstoffversorgungsgrößen bei Integration oder partieller Integration der Sensoren in einen gemeinsamen Meßkopf und integrativer Datenanalyse bestimmen lassen.

Nachfolgend werden die verschiedenen Sauerstoffparameter hergeleitet und die formalen Zusammenhänge der erfundungsgemäßen Verfahren definiert.

Eine Messung des Sauerstoffgehaltes im Blut setzt die Bestimmung der Hämoglobinmenge im untersuchten Gewebevolumen und die Bestimmung der Sättigung des vorhanden Hämoglobins voraus. Es ist deshalb unerlässlich, auch das illuminierte Gewebevolumen quantitativ bestimmen zu können, da die Hämoglobinmenge auf den Volumenwert bezogen werden muß. Die Größe des Illuminations- bzw. Meßvolumens wird maßgeblich bestimmt durch die Sensorgeometrie und die physikalisch-optischen Grundparameter des Gewebes, die in Form von Absorptionskoeffizienten  $\mu_a(\lambda)$  und Streukoeffizienten  $\mu_s(\lambda)$  im verwendeten Spektralbereich der Lichtquellen W und L formuliert werden. Nachfolgend werden die angesprochenen Zusammenhänge in formalen Bezügen in Form von mathematischen Formeln schrittweise abgeleitet:

Der  $O_2$ -Gehalt im Blut lässt sich somit formal nach folgender Formel bestimmen:

$$O_2 \text{ Gehalt} = Hb_{Menge} \cdot SO_2 \cdot H$$

Somit gliedert sich das Meßproblem in zwei unterschiedliche Aufgabenstellungen. Einerseits in der Bestimmung der Hämoglobinmenge  $Hb_{Menge}$  und andererseits in der Bestimmung der Sättigung des Hämoglobins  $SO_2$  mit Sauerstoff. Die Hüfnersche Zahl  $H$  stellt den Zusammenhang zwischen Hämoglobininhalt und maximalem Sauerstoffgehalt her. Die Berechnung der Hämoglobinmenge wiederum wird in einem nachfolgenden Absatz beschrieben.

Der Sauerstoffumsatz bzw. der Sauerstoffverbrauch im Gewebe lässt sich formal beschreiben durch:

$$O_2 \text{ Verbrauch} = O_2 \text{ Gehalt arteriell} - O_2 \text{ Gehalt venös}$$

Mit der Annahme, daß die Blutmenge arteriell und venös aufgrund der Kontinuitätsgleichung dieselbe bleibt, läßt sich die Formel vereinfachen zu:

$$O_2 \text{ Verbrauch} = H \cdot (Hb_{Sättigung \text{ arteriell}} - Hb_{Sättigung \text{ venös}}) \cdot Hb_{\text{Menge (im Meßvolumen)}}$$

Aus der Literatur ist bekannt, daß das arterielle Blutvolumen im Gewebe typischerweise kleiner 5 % ist. Somit reicht es aus, nur die Hämoglobinmenge im kapillär-venösen Strombett zu bestimmen, ohne große Verfälschungen zu verursachen.

Beschränkt man sich anstelle der Bestimmung der Menge an  $O_2$ , die verbraucht wurde, auf die Sauerstoffverbrauchsrate, einer Verhältnisangabe von arteriellem zu venösem Verbrauch, so folgt hieraus folgende Bestimmungsgleichung:

$$O_2 \text{ Verbrauchsrate} = (SO_2 \text{ arteriell} - SO_2 \text{ venös}) \cdot Hb_{\text{conc.}}$$

Die  $Hb_{\text{conc.}}$  ist in gleicher Weise zu bestimmen, wie unten definiert. Aus nachstehenden Erklärungen geht hervor, daß die  $Hb_{\text{conc.}}$  proportional ist zum Extinktionswert (oder auch der Optical-Density) bezogen auf das jeweilige Meßvolumen.

Im Gewebe ist es nicht immer möglich, die gemessene arterielle Sättigung mit der zugehörigen kapillär-venösen Hämoglobinsättigung zu verrechnen. Das ist streng genommen nur dann der Fall, wenn die Kontinuitätsgleichung im entsprechenden Gewebevolumen erfüllt ist. Wichtig ist somit, daß sich im betrachteten Meßvolumen arterielle und kapillär-venöse Strombahnen vorhanden sind und der arterielle Puls zu detektieren ist.

Es kann jedoch lokal für jedes Gewebevolumen ein Größe bestimmt werden, die als transportierte Sauerstoffmenge oder lokale Sauerstofftransportkapazität bezeichnet werden soll. Diese Größen können mit dem neuen, integrierten Sensorkonzept erfaßt werden.

Die lokale Sauerstofftransportkapazität bestimmt sich aus der lokal vorhanden Zahl von bewegten Erythrozyten und deren Hämoglobingehalt, die ausgedrückt wird in der lokal bewegten Hämoglobinkonzentration  $Hb_{conc}$ , multipliziert mit der Hüfnerschen Zahl  $H$  und multipliziert mit der Fließgeschwindigkeit  $v_{Blut}$  der Erythrozyten im untersuchten Areal. Laser-Doppler-Geräte, die eine spektrale Auflösung der Geschwindigkeit der Erythrozyten auflösen, liefern auch ein Signal, das die Menge der bewegten Erythrozyten widerspiegelt (Menge<sub>Eryt.</sub> bewegt).

Da die Laser-Doppler Geräte einen Wert berechnen, der einer relativen Durchblutung Blood-Flow entspricht, kann in einer Näherungslösung für relative Werte auch folgende Gleichung herangezogen werden. Der Blood-Flow gibt dabei ein Maß an für die Anzahl der bewegten Erythrozyten, multipliziert mit deren Geschwindigkeit, und stellt damit ein Maß für einen Volumenstrom dar. Damit ergibt sich:

$$O_{2,Transportkap.} = \frac{H \cdot Hb_{conc} \cdot BloodFlow}{Menge_{Eryt.bewegt}}$$

Die lokal transportierte Sauerstoffmenge bestimmt sich aus der lokal vorhandenen Zahl von Erythrozyten, multipliziert mit der Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten. Dieses Produkt wird von den Laser-Doppler Geräten als ein Wert berechnet, des als Blood-Flow bezeichnet wird. Blood-Flow multipliziert mit der Hüfnerschen Zahl und der lokalen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ergibt die Transportierte Sauerstoffmenge im untersuchten Areal.

$$Transportierte O_{2,Menge\_rel.} = H \cdot SO_2 \cdot BloodFlow$$

Der Sauerstoffumsatz ist der Menge an  $O_2$ , die in einem bestimmten Gewebeareal verbraucht wird, proportional. Die verbrauchte  $O_2$ -Menge ergibt sich aus der Differenz der Sauerstoffmenge, die in das Gewebe transportiert wird

(arteriell), gegenüber der Menge, die auf venöser Seite wieder abtransportiert wird. Die umgesetzte Sauerstoffmenge lässt sich, wie gezeigt, berechnen zu:

$$O_{2_{\text{umsatz}}} = (SO_{2_{\text{arteriell}}} - SO_{2_{\text{venös}}} ) \cdot \frac{H \cdot Hb_{\text{Menge}} \cdot v_{\text{Blut}} \cdot \text{Menge}_{\text{Eryt.bewegt}}}{\text{im Meßvolumen}}$$

Es gelten hierbei die gleichen Annahmen, Näherungen und Abkürzungen, die schon oben angenommen wurden.

Da die Laser-Doppler Geräte einen Wert berechnen, der einer relativen Durchblutung *Blood-Flow* entspricht, kann in einer Näherungslösung für relative Werte auch folgende Gleichung herangezogen werden.

$$O_{2_{\text{umsatz}}} = (SO_{2_{\text{arteriell}}} - SO_{2_{\text{venös}}} ) \cdot H \cdot \text{BloodFlow}$$

Es folgt eine Darstellung der Berechnung der Primärinformationen:

Für die Berechnung der Sättigungswerte des Hämoglobins  $SO_2$  kann z. B. die spektrale Form der Spektren über ein Formerkennungs- und Mischverfahren ausgewertet werden. Als Meßwerte erhält man die Sättigung des Hämoglobins mit  $O_2$  im kapillär-venösen Gewebebett (beschrieben bei W. Dümmler, Diss. Uni-Erlangen, 1998).

In der vorliegenden speziellen Fragestellung der Bestimmung von Hb-Spektren durch Gewebemessungen wird die Absorption A dargestellt als Summe, gebildet aus Grundabsorption  $A_0$  und den Mischabsorptionsanteilen von 0 % und 100 % oxygeniertem Hämoglobin. Die spektralen Absorptionskoeffizienten werden durch die spezifischen Extinktionswerte von oxygeniertem Hb,  $\varepsilon_{\text{ox}}^{\text{Hb}}$  und deoxygenierten Extinktionskoeffizienten von Hb,  $\varepsilon_{\text{deo}}^{\text{Hb}}$  in folgender Gleichung ausgedrückt.

$$A(\lambda) = A_o + C_{\alpha} \cdot \varepsilon_{\alpha}^{Hb}(\lambda) + C_{de\alpha} \cdot \varepsilon_{de\alpha}^{Hb}(\lambda)$$

Die Koeffizienten  $C_{\alpha}$  und  $C_{de\alpha}$  geben den Mischungsanteil an, aus dem sich jedes gemessene Spektrum entsprechend seinem Oxygenierungsgrad zusammensetzen lässt.

Die Streuung  $S$  wird in einem ersten Ansatz als wellenlängenabhängige Funktion erster Ordnung angenähert, bestehend aus der Linearkombination von Grundstreuung  $S_0$  und wellenlängenabhängigem Streuanteil  $S_1$ .

$$S(\lambda) = S_0 + \lambda \cdot S_1$$

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden die gemessenen Spektren auf die Form  $A/S$  gebracht und mit dem Modellansatz, siehe rechte Seite der folgenden Gleichung, gleichgesetzt.

$$\frac{A}{S} = \frac{A_o + C_{\alpha} \cdot \varepsilon_{\alpha}^{Hb}(\lambda) + C_{de\alpha} \cdot \varepsilon_{de\alpha}^{Hb}(\lambda)}{S_0 + \lambda \cdot S_1}$$

Durch iterative Bestimmung der Koeffizienten  $\frac{A_o}{S_0}, \frac{C_{\alpha}}{S_0}, \frac{C_{de\alpha}}{S_0}, \frac{S_1}{S_0}$  mittels Newton und Least Square Verfahren und anschließender Quotientenbildung wird die Sättigung des Hämoglobins bestimmt:

$$SO_2 = \frac{C_{\alpha}}{C_{\alpha} + C_{de\alpha}}$$

Die Sättigung des Hämoglobins kann somit nur im Wertebereich von 0 % bis 100 % liegen. Die Berechnungsgenauigkeit hängt von der Güte des Gewebemodells ab. Das oben präsentierte Gewebemodell ist jederzeit erweiterbar, so kann die Grundabsorption  $A_o$  ersetzt werden durch gewebespezifische Grundspektren  $A_{Gewebe}(\lambda)$ , die aus einer Organtabelle zu entnehmen sind.

Zu Beginn jeder Messung sollte zur Verbesserung der Spektrometerwerte ein Dunkelspektrum aufgenommen werden, um die elektronische Null der Verstärker und den Wert des Störlichtes, das in die Detektoreinheit einfällt, zu erfassen. Zweitens ist es notwendig, ein Spektrum über einen Weißstandard aufzunehmen, um die Gerätefunktion der Lampe, des Sensors und der gesamten Detektoreinheit erfassen zu können. Je nach Güte des Spektrometers sollte in bestimmten Zeitintervallen die spektrale Genauigkeit durch eine spektrale Kontrollmessung z. B mittels einer Quecksilber-Argon Kalibrierquelle durchgeführt werden. Die beschriebenen Abgleichspektren sollten bevorzugt mit mindestens 10 mal höherer Mittelrate aufgenommen werden als die nachfolgenden Gewebespektren, da die Fehler im Dunkel- und im Weißstandardspektrum durch die spektrale Vorverarbeitung auf alle Meßdaten weitergereicht werden.

Die aufgenommen Rohspektren müssen vorverarbeitet werden, bevor sie zur Auswertung herangezogen werden können. Das Rückstreupektrum  $R(\lambda)$  setzt sich zusammen aus:

$$R(\lambda) = \frac{\text{Spektrum}_{\text{Roh}}(\lambda) - \text{Spektrum}_{\text{Dunkel}}(\lambda)}{\text{Spektrum}_{\text{Weißstandard}}(\lambda) - \text{Spektrum}_{\text{Dunkel}}(\lambda)}$$

Dazu muß das Spektrometer eine Calibrierungsroutine durchlaufen, während der das Dunkelspektrum und das Weißstandardspektrum aufgenommen werden. Durch die Vorverarbeitung der Spektren werden die Farbfehler des optischen Systems des Gerätes entsprechend dem Stand der Technik eliminiert.

Für die Berechnung der Hämoglobinoxygenierung im VIS und NIR Bereich werden vollständig oxygenierte Hämoglobinspektren  $\varepsilon_{\text{ox}}^{\text{Hb}}(\lambda)$  und vollständig deoxygenierte Hämoglobinspektren  $\varepsilon_{\text{deox}}^{\text{Hb}}(\lambda)$

benötigt. Diese Spektren sollten mit derselben Wellenlängenauflösung aufgenommen werden, in der auch die Meßspektren digitalisiert werden.

Das von W. Dümmler (Diss. Uni-Erlangen, 1998) dargestellte Gewebemodell kann erfindungsgemäß erweitert werden, so daß die spezifischen Organspektren  $A_{\text{Gewebe}}(\lambda)$  direkt in das Modell mit einfließen.

$$\frac{A}{S}(\lambda) = \frac{A_{\text{Gewebe}}(\lambda) + C_{\text{ox}} \cdot \varepsilon_{\text{ox}}^{\text{Hb}}(\lambda) + C_{\text{deox}} \cdot \varepsilon_{\text{deox}}^{\text{Hb}}(\lambda)}{S_0 + \lambda \cdot S_1}$$

Die spezifischen Gewebespektren sind für jedes Organ als ein typisches Mittelwertsspektrum unter hämoglobinfreier Perfusion zu gewinnen.

Aus vielen Messungen stammt die Erkenntnis, daß rückgestreute Hämoglobinspektren von Erythrozyten verzerrt und insbesondere gestaucht sind gegenüber Spektren, die in Transmissionsanordnung von Lichtquelle und Detektor aufgenommen wurden. Die Eigenschaften der einzelnen Spektrometerbausteine spielen dabei keine Rolle. Die Amplituden der Hämoglobinspektren, die in Remissionsanordnung gemessen werden, sollten den Amplituden der Hb/HbO<sub>2</sub>-Referenzspektren ähnlich sein. Hieraus ergibt sich erneut die Forderung nach jeweils geeigneten, vergleichbaren Hb/HbO<sub>2</sub>-Referenzspektren. Der Hauptgrund für die Stauchung der Spektren liegt, nach heutigem Erkenntnisstand, in den unterschiedlichen Meßvolumina der verschiedenen Absorptionswerte des Hämoglobins. Das Licht der Wellenlängen zwischen 540 nm und 580 nm erfährt eine stärkere Abschwächung als in den angrenzenden Wellenlängenbereichen und dringt deshalb weniger tief in das Gewebe ein. Licht der schwächer absorbierenden Wellenlängen des Hämoglobin-Spektrums hingegen dringt tiefer in das Gewebe ein und erfährt deshalb, absolut gesehen, einen höheren Abschwächungsgrad, als unmittelbar vom Extinktionswert zu schließen wäre. Dieser Zusammenhang konnte

direkt aus den Messungen der Eindringtiefen in den Zweischichtmodellen gefolgert werden (siehe A. Krug, Diss. Uni-Erlangen, 1998).

In Fig. 8 wird ein Zweischichtmodell beschrieben, das aufgebaut ist aus einer streuenden Suspension (z. B. Intralipid ®, Zellen oder Gewebeschichtungen), angeordnet über einem totalen Absorber, wie z. B. Tinte, getrennt durch eine nur wenige  $\mu\text{m}$  dicke PVC-Folie. Zwei Lichtleiter reichen in die Suspension, der erste leitet Licht ein, der zweite nimmt rückgestreutes Licht auf. Die Anordnung dient zur Bestimmung der 90 % Eindringtiefe, die auch als Detektionstiefe bezeichnet wird.

Beispielhafte Ergebnisse aus Messungen der Detektionstiefen in Intralipid-Suspension sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, daß bei 542 nm weitaus geringere Detektionstiefen bestimmt werden als bei 628 und 760 nm, wenn Hämoglobin das Meßvolumen aufgrund seiner unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten für die verschiedenen Wellenlängen moduliert.

Detektionstiefen in $\mu\text{m}$ für Tinte als Hintergrundabsorber			
Wellenlänge	542nm	628nm	760nm
IL 2%	920	1000	1120
IL2%+0,25 g	320	580	880
Hb/dl			

Detektionstiefen in $\mu\text{m}$ für schwarzes PVC als Hintergrundabsorber			
Wellenlänge	542nm	628nm	760nm
IL 2%	1000	1040	1060
IL2%+0,25 g	380	660	920
Hb/dl			

Tabelle 2: Berechnung der Detektionstiefen, aufgenommen mit 200  $\mu\text{m}$  Quarzfasern in Intralipid-Suspension.

Prinzipiell sind zwei Wege beschreitbar, um das Problem der Verzerrung der rückgestreuten Hb-Spektren zu lösen. Entweder die Meßspektren werden entsprechend ihrer Hämoglobinkonzentration entzerrt, indem die Extinktionswerte auf das jeweilige effektive Meßvolumen bezogen werden, oder es wird eine ganze Schar von  $\text{HbO}_2$ -Referenzspektren mit unterschiedlichen Hämoglobinkonzentrationen und unterschiedlichen Verzerrungsgraden generiert und dem Auswertealgorithmus zur Verfügung gestellt. Der erst genannten Lösung ist der Vorzug zu geben, da hierbei Standard-Hämoglobinspektren aus Küvettenmessungen verwendet werden können, und die Bestimmung des Meßvolumens zudem für die quantitative Berechnung der Hämoglobinkonzentration verwendet werden kann.

Die Bestimmung der Hämoglobinmenge wird entsprechend der Literatur beschrieben durch nachfolgende Gleichung:

$$Hb_{Menge} = C_{Hb} \cdot V_{Meß}$$

Aus obiger Formel wird deutlich, daß zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration die beiden Größen Hämoglobinkonzentration  $C_{Hb}$  (insbes. im VIS) und Meßvolumen  $V_{Meß}$  meßtechnisch erfaßt und berechnet werden müssen.

Für die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im jeweiligen Meßvolumen können verschiedene theoretische Ansätze zur Anwendung kommen. Im einfachsten Fall wird die Hämoglobinkonzentration mit Hilfe des Gesetzes von Lambert-Beer (siehe nächste Formel) bestimmt:

$$Ext. = \log \frac{I_o}{I} = C_{Hb} \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda) \cdot d$$

Die Extinktion Ext. wird berechnet aus dem Logarithmus der ins Objekt eingestrahlten Lichtintensität  $I_o$  im Verhältnis zu der aus dem Objekt austretenden Lichtintensität  $I$ . Entsprechend Lambert-Beer ist die Extinktion abhängig von der Hämoglobinkonzentration  $C_{Hb}$ , dem wellenlängenabhängigen Absorptionskoeffizienten  $\varepsilon_{Hb}$  und der Küvettendicke  $d$ .

Die  $Hb_{conc.}$  ist in gleicher Weise in oben beschrieben zu bestimmen. Die  $Hb_{conc.}$  ist proportional zum Extinktionswert (oder auch der Optical-Density) bezogen auf das jeweilige Meßvolumen.

$$Hb_{conc.} = K_i \cdot \frac{OD.}{V_{Meß}} = K_i \cdot \frac{\log \frac{I_o}{I}}{\varepsilon_{Hb} \cdot V_{Meß}}$$

Die Bestimmung des Meßvolumens wird weiter unten beschreiben.

Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist gegeben durch die Strahlungstransportgleichung. In ihrer allgemeinen Form ist

sie jedoch nicht geschlossen lösbar und ist aus diesem Grund nicht besonders gut zu handhaben. Deshalb wird in der Gewebespektrometrie häufig mit der Diffusionsnäherung der Strahlungstransportgleichung gearbeitet.

Die Gleichungen, abgeleitet auf der Basis der Diffusionsnäherung, werden nachfolgend eingeführt. Mit Hilfe der Diffusionsapproximation wird ein x-Gradient in Remissionsanordnung der Lichtleiter formal beschrieben als:

$$I(x) = \frac{3P_o}{16\pi^2} \frac{\exp\left(-x\sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')}\right)}{x} (\mu_a + \mu_s')$$

Hieraus lässt sich mit einer Zusammenfassung zu zwei Koeffizienten  $C_1$  und  $C_2$

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{3P_o}{16\pi^2} (\mu_a + \mu_s') \\ &= \frac{3P_o}{16\pi^2} (\rho\sigma_a + \rho\sigma_s(1-g)) \end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned} C_2 &= \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')} \\ &= \sqrt{3\rho\sigma_a(\rho\sigma_a + \rho\sigma_s(1-g))} \\ &= \rho \cdot \sqrt{3\sigma_a(\sigma_a + \sigma_s(1-g))} \end{aligned}$$

die Beschreibung der Gradienten zusammenfassen zu:

$$I(x) = C_1 \frac{\exp(-C_2 x)}{x}$$

Aus den ermittelten Koeffizienten  $C_1$  und  $C_2$  kann nachfolgend  $\mu_a$  und  $\mu_s$  bestimmt werden. Der Koeffizient  $\mu_a(\lambda)$  gibt den Absorptionskoeffizienten des Gewebes wieder, aus dem mit entsprechenden Näherungen oder nach Vernachlässigung weiterer

Absorber im Gewebe die Hämoglobinkonzentration im Gewebe bestimmt werden kann.

Die quantitative Bestimmung der lokalen Hämoglobinkonzentration im Mikrovolumen durch Auswertung der Rückstreuspektren ist eine komplexe Aufgabe. Von den verschiedenen Arbeitsgruppen wurden die optischen Eigenschaften unterschiedlicher Gewebe untersucht. Es zeigte sich, daß der Streukoeffizient  $\mu_s$  mindestens 10 mal größer ist als der Absorptionskoeffizient  $\mu_a$ . Demzufolge wird die rückgestreute Lichtmenge primär bestimmt durch die Streueigenschaften des untersuchten Gewebes.

Fig. 9 zeigt drei Spektren, nämlich das Spektrum der Gerätefunktion  $I_{\text{Gerät}}(\lambda_i)$ , das Spektrum eines idealen Streuers  $I_o(\lambda_i)$  und ein gemessenes Hämoglobinspektrum  $I_m(\lambda_i)$ .

Für die Entwicklung des nachfolgenden Bestimmungsverfahrens zur Berechnung der Hämoglobinkonzentration sind die beiden nachfolgenden Aussagen wichtig:

1. An der Geweboberfläche können nur Lichtintensitäten gemessen werden, die durch Streuung im Gewebe zurückgeworfen wurden.
2. Befindet sich ein Absorber, wie das Hämoglobin, im Gewebe, so schwächt dieser das Licht auf dem Weg ins Gewebe zwischen den Streuereignissen und auf dem Weg zurück zum Detektorlichtleiter.

Aus beiden Aussagen läßt sich folgern, daß bei einer Wellenlänge, bei der die Absorption vernachlässigbar klein ist, die gemessene Lichtintensität nur von der Rückstreuung bestimmt ist. Bei allen anderen Wellenlängen, bei denen die Absorption nicht vernachlässigbar ist, wird das Licht durch

den Absorber geschwächt und die Intensität ist deshalb kleiner als die ungestörte Rückstreuintensität.

So wurde erfindungsgemäß ein neues Auswerteverfahren zur Bestimmung der Hb-Amplituden von Gewebespektren entwickelt. Der erste Teil wurde schon in der Dissertation von A. Krug (1998, Uni-Erlangen) veröffentlicht. Neu ist das Verfahren, bei dem die Zwischenergebnisse der Hb-Bestimmung durch Extraktion von Hämoglobinamplituden aus den Rückstreupektronen auf den durch ein zweites Verfahren beschriebenen Meßvolumenwert an der gleichen Meßstelle bezogen werden. Hieraus entstehen erfindungsgemäß ständig auf das aktuelle Meßvolumen bezogene Hämoglobinkonzentrationswerte. Der Zwischenwert der relativen Hämoglobinkonzentration kann auch aus Lösungen der Diffusionsgleichung ermittelt werden.

In Fig. 9 sind unkorrigierte Spektren dargestellt. Die Kurve  $I_{\text{Gerät}}(\lambda_i)$  zeigt die Gerätefunktion, bzw. die optische Fehlerfunktion des Gewebespektrometers. Gegen dieses Spektrum müssen alle gemessenen Spektren korrigiert werden, um die gerätespezifischen Verfälschungen der Meßspektren zu eliminieren. Die Kurve  $I'_o(\lambda_i)$  entspricht dem Spektrum, das man erhält, wenn ein weißer Streuer vorliegt. Die Kurve  $I_m(\lambda_i)$  entspricht einem tatsächlich gemessenen Spektrum, das man bei einer physiologischen Hämoglobinkonzentration im Streumedium erhält.

Kennt man die reine Rückstreuintensität  $I'_o(\lambda_i)$ , so kann man den Anteil der Lichtschwächung durch den Absorber aus der Differenz zwischen der reinen Rückstreuintensität und der gemessenen Intensität  $I_m(\lambda_i)$  ermitteln. Der formale Zusammenhang lässt sich ausdrücken durch

$$I'_o(\lambda_i) = I_m(\lambda_i) + \Delta I_{\text{Abs}}(\lambda_i)$$

In der Rückstreuphotometrie erhalten wir die ungeschwächte Rückstreuintensität  $I'_{\circ}$  dann, wenn die Absorberkonzentration im Gewebe gleich Null ist. Wenn sich im Gewebe also ausschließlich Streuer befinden.

Die Fig. 10 zeigt ein Hämoglobinspektrum  $I_m(\lambda_i)$  mit Oxygenierungswerten von 0 bis 100 %, errechnet über das Farbmischverfahren zur Bestimmung der Flächenwerte der Hämoglobinamplituden. Die Annahme, daß eine Wellenlänge existiert, bei der die Absorption durch das Hämoglobin vernachlässigbar klein ist, existiert bei Wellenlängen größer 640 nm. Besser geeignet wären noch die Wellenlängen der absoluten Minima der Extinktionswerte des Hämoglobins, die bei 690 nm für das oxygenierte und bei 850 nm für das deoxygenierte Hämoglobin liegen.

Die Fig. 10 veranschaulicht, daß die Differenz zwischen  $I'_{\circ}(\lambda_i)$  und  $I_m(\lambda_i)$  der Absorption des Lichtes bei dieser Wellenlänge entspricht. Somit entspricht auch der Quotient

$$\log[I'_{\circ}(\lambda_i) / I_m(\lambda_i)]$$

der Absorption. Wird dieser Quotient ermittelt, so stellt er ein quantitatives Maß für die Extinktion bzw. für die Absorption des Lichtes in diesem ideal streuenden Medium dar.

Für die Berechnung der Hämoglobinkonzentration wird die Fläche der extrahierten Hämoglobinamplituden integriert und daraus ein Absorptionswert pro Spektrum berechnet. Die Integralwerte für oxygenierte und deoxygenierte Spektren unterscheiden sich jedoch. Deshalb wurde in der zweiten Entwicklungsstufe eine oxygenierungsabhängige Korrektur der extrahierten Hämoglobinamplituden oder der Flächen-Absorptionswerte eingeführt. Die Grundidee dieser Korrektur besteht darin, die Flächeninhalte der unterschiedlich oxygenierten Spektren zu

erfassen und eine Korrektur für die unterschiedlichen Oxygenierungswerte durchzuführen. Es wurde ermittelt, daß der Flächeninhalt eines voll oxygenierten Hb-Spektrums z. B. im Wellenlängenbereich von 500 - 630 nm um 16 % größer ist, als der Flächeninhalt eines voll deoxygenierten Spektrums (Siehe Fig. 10). Für die Ermittlung dieser Korrekturwerte wurde auf die Literaturspektren nach Assendelft, 1970, zurückgegriffen.

Durch Berechnungen mit einem Farbmischverfahren konnten auch die Flächeninhalte aller Zwischenwerte der Hb-Oxygenierung zwischen den Werten 0 % und 100 % HbO<sub>2</sub> ermittelt werden. Der Flächenwert der Gewebespektren wird ermittelt, nachdem diese in einem Normierungsschritt unabhängig vom Oxygenierungswert des Hämoglobins bestimmt werden.

Fig. 11 zeigt eine Anwendung des erfindungsgemäßen optischen Sauerstoffsensors zusammen mit einem Temperatursensor als Ohrsensor. Die Fig. 11 zeigt den Gehörgang mit Trommelfell, in den dieser spezielle Sensorkopf eingeführt wird. Aus Hygienegründen kann er mit einer transparenten Schutzfolie versehen sein. Diese Hygienekappe und der Sensor besitzen eine spezielle, dem Gehörgang angepasste Form und eine Art Anschlag, der eine Perforation des Trommelfells verhindert. Die Länge des Sensors bis zum Anschlag beträgt etwa 25 mm. Im Sensorkopf befindet sich ein optischer Sauerstoffsensor entsprechend den Fig. 1 bis Fig. 6 oder Fig. 21 oder auch Fig. 23. Entscheidend ist hierbei die Messung der Sauerstoffsättigung im Trommelfell, einer planaren Struktur. In der Kombination mit einem Temperatursensor erhält der Arzt die Informationen, die er benötigt.

Als Temperaturmeßverfahren kommen hier bevorzugt berührungslose Verfahren, wie die Infrarot-Temperaturmessung, oder die Verfahren der Temperaturmessung im Raum des abgeschlossenen Gehörgangs oder des Innenohrs über NTC oder ähnliche Temperaturmessverfahren in Frage.

Da in dieser Applikationsform der optische Sauerstoffsensor nur in der als zweidimensionale Struktur betrachtbaren Haut des Trommelfells mißt, kann in diesem Spezialfall eine Reflexionsmessung anstelle einer Rückstreumessung, wie bei Messungen direkt auf Organoberflächen, durchgeführt werden. Aus diesem Grund ist die berührungslose Infrarot-Temperaturmessung gegenüber einem NTC-Sensor zu präferieren.

Für optische Messungen der Durchblutungsparameter auch im Mikrovolumen ist es wichtig, entsprechende Applikatoren zu entwickeln, die einerseits garantieren, daß der Sensor aufliegt und damit in direktem Kontakt zum Gewebe steht, sowie andererseits eine Bestimmung zulassen, wann der Anpreßdruck an das Gewebe zu hoch ist. Der Anpreßdruck darf einen bestimmten Wert nicht überschreiten, da sonst die oberflächennahe Perfusion der Kapillaren durch den Druck des Sensors beeinträchtigt wird und somit unter Umständen zu einer Fehlmessung führen kann.

Als Temperatursensoren kommen berührungslose Verfahren, wie die Infrarot-Temperaturmessung, oder Verfahren der Temperaturmessung im Raum des abgeschlossenen Außenohrs über NTC oder ähnlichen Temperaturmessverfahren in Frage.

In der nach Fig. 11 gezeigten Ausführungsform des Applikators sind nur Reflexionsmessungen möglich, da der Applikator nicht auf dem Trommelfell aufsitzt. Für Reflexionsmessungen genügen einkanalige Messungen mit dem Gewebespektrometer, mit dem pulsatilen Gewebespektrometer, mit dem Pulsoximeter, mit dem Laser-Doppler und/oder der Temperatursonde.

Für das Imageing von Gewebeparametern am Trommelfell, entsprechend Fig. 21 oder Fig. 23 muß der Ohrstöpsel verlängert werden und muß direkt auf das Trommelfell aufgesetzt werden. Für das 2D- und vor allem ein 3D-Imageing

müssen wieder Rückstreumessungen anstelle von Reflexionsmessungen durchgeführt werden.

Fig. 12 zeigt eine Ausführung eines neuen Sensorkopfes. Dazu wird ein Sensorkopf entsprechend Fig. 1 bis 6, Fig. 21 oder Fig. 23 zusätzlich in eine Einheit integriert, die es ermöglicht, gleichzeitig zu detektieren, ob der Sensor sicher mit dem Gewebe in Kontakt steht, und ob der Anpreßdruck des Sensors nicht zu hoch ist, stellt damit also einen Druckindikator dar.

Diese Einheit kann als "Secure-Sensor-Applikator" bezeichnet werden. Sie enthält eine 1 bis 2 mm breite Nut, in der sich zwei Lichtleiterpaare an jeder Seite der Nut gegenüber stehen. Auf einer Seite zwei Sendefasern, auf der anderen Seite zwei Detektionsfasern. Das Sendelicht jeder Sendefaser wird bevorzugt jeweils mit einer anderen Frequenz amplitudenmoduliert. Diese Amplitudenmodulation macht den "Secure-Sensor-Applikator" gegenüber Fremdlichtquellen störsicher und erlaubt zudem eine Trennung der Lichtintensitäten, die aus den beiden Sendefasern kommen.

Wird der Sensor mit dem richtigen Druck appliziert, wird nur eine Lichtschwächung im Kanal 1 gemessen, während im Kanal 2 noch keine Abschwächung zu detektieren ist. Wird das Gewebe durch einen zu hohen Anpreßdruck zu stark deformiert, führt das zu einer verstärkten Ausbeulung der Haut oder der Gewebeoberfläche in die Nut des Sensors hinein, wodurch dann auch der Kanal 2 eine Abschwächung der Lichtübertragung erfährt. So signalisiert er einen zu hohen Applikationsdruck und dient zur Feststellung unzulässiger Meßbedingungen, die zu einer Minderperfusion der Kapillaren führen würde.

Fig. 13 zeigt die berechneten relativen Extinktionswerte (O.D.) bei 5 verschiedenen Hb-Konzentrationen.

Fig. 14 zeigt den funktionellen Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration in einer Suspension und dem errechneten Mittelwert der relativen Extinktionswerte (O. D.).

Die beiden Fig. 13 und 14 fassen die Resultate eines Versuchs zusammen und dokumentieren die Gültigkeit des vorgestellten Verfahrens. Die Ergebnisse zeigen den Zusammenhang auf zwischen zupipettierten Hb-Konzentrationen in Suspension und den oxygenierungsabhängigen korrigierten Hb-Extinktionswerten. In Fig. 13 kann die Genauigkeit der oxygenierungsabhängigen Korrektur für alle Hämoglobinkonzentrationsstufen abgelesen werden, bei Oxygenierungsänderungen von 0 % auf 100 %  $HbO_2$ . Die größte Abweichung kann bei 1,0 g/dl abgelesen werden.

Das Verfahren für die Berechnung der rel. Hämoglobinkonzentration  $Hb_{conc}$  im NIR ist in ähnlicher Weise aufzubauen, wie dies für den sichtbaren Wellenlängenbereich entwickelt wurde. Es müssen jedoch die spektralen Besonderheiten im NIR berücksichtigt werden. Entscheidend für die Berechnungen mit dem Fitt-Algorithmus ist die Auswahl des betrachteten Wellenlängenbereichs, da der Fitt-Algorithmus nur bei entsprechend charakteristischem, spektralen Unterschied, abhängig von der Oxygenierung des Hämoglobins, anwendbar ist. Es zeigte sich, daß der Wellenlängenbereich von 600 - 900 nm besonders geeignet ist für Messungen im NIR-Wellenlängenbereich.

Fig. 15 zeigt die Abhängigkeit der Rückstreuintensität einerseits von der Sender-Detektor-Seperation (x-Gradient) und von der Eindringtiefe (z-Gradient). Der x-Gradient der Rückstreuintensitäten in Abhängigkeit von der Sender-Detektor-Separation und der z-Gradient können in einer Streuküvette nach Fig. 16 ohne Tinte bestimmt werden.

Die effektive Eindringtiefe, hier auch als Detektionstiefe bezeichnet, kann durch die in Fig. 16 gezeigte Einrichtung bestimmt werden (siehe A. Krug, Diss. Uni-Erlangen, 1998).

Fig. 16 zeigt eine Streuküvette gefüllt mit Streususpension und Tinte zur Definition mit Darstellung der Scan-Richtungen. Mit einer Mikrometerschraube wurde jeweils eine neue Lichtleiterseparation  $z$  eingestellt, die dann in  $x$ -Richtung gescannt wurde. Der Scan gibt die Lichtintensitäten der verschiedenen Abstände von den Lichtleitern zur Tinte - dem "schwarzen Loch" - wieder.

Fig. 17 zeigt ein Übersichtsbild von Berechnungen der Detektionstiefen mittels 90 % Schwelle in verschiedenen Intralipid-Suspensionen und bei verschiedenen Separationen, ausgewertet bei 760 nm.

Nun zur die Beschreibung der erfindungsgemäß neuen Berechnung des aktuellen Meßvolumens im VIS und im NIR: Das Meßvolumen  $V_{\text{meß}}$  kann bestimmt werden aus der Messung eines oberflächlichen Intensitätsgradienten. Zusätzlich wird eine experimentell für das jeweilige Gewebe zu bestimmende Übertragungsfunktion benötigt.

Die Übertragungsfunktion, wie in Fig. 18 zu sehen, stellt den Zusammenhang her zwischen dem meßtechnisch erfaßbaren Intensitätsgradienten an der Oberfläche und dem nicht meßbaren Intensitätsgradienten in die Tiefe des Gewebes. Als effektives Meßvolumen wird das Volumen erachtet, in dem die Rückstreuintensitätsgradienten auf 90 % abgeschwächt wurden, wie Fig. 15 zeigt. Die Übertragungsfunktion kann formal beschrieben werden durch:

$$I_{z\text{-Gradient}}(z) = \text{Übertragungsfunktion}^{-1} * I_{x\text{-Gradient}}(x)$$

Fig. 19 zeigt die Definition der Bestimmungsgrößen a, b und c einer Halbellipse zur Illustration des Meßvolumens, das von einem Lichtwellenleiter bei Illumination eines streuenden Gewebes gebildet wird.

Aus der Bestimmung der Detektionstiefen in x und in z-Richtung (siehe Fig. 15) läßt sich das Meßvolumen erfindungsgemäß näherungsweise bestimmen.

Bei halbelliptischer Annahme der Meßvolumnina ergibt sich das effektive Meßvolumen entsprechend Fig. 19 zu:

$$V_{\text{Meß-eff}} = \frac{2}{3} \pi a b c$$

Die Bestimmungsgrößen der Ellipse a, b und c lassen sich durch die Berechnung der effektiven Eindringtiefen aus den Intensitätsgradienten ermitteln. Aufgrund der Rotationssymmetrie der Illumination kann

$$a = b = x_{\text{eff}},$$

der effektiven Eindringtiefe  $x_{\text{eff}}$  in lateraler Richtung gesetzt werden. Die Tiefe c läßt sich aus der effektiven Eindringtiefe in transversaler Richtung bestimmen und es wird

$$c = z_{\text{eff}}$$

Über die effektive Eindringtiefe in z-Richtung, die senkrecht in das Gewebe gerichtet sein soll, bestimmt. Damit sind die 3 Parameter des halb-ellipischen Volumenintegrals und damit des relevanten Meßvolumens bestimmt.

In der Arbeit von A. Krug [Krug, Dissertation Uni Erlangen-Nürnberg, 1998] wurde vorgestellt, daß das Meßvolumen bei ansteigender Absorberkonzentration verringert wird. Korrigiert man die gemessenen Rückstreuextinktionswerte gegen das jeweils verringerte Meßvolumen, so läßt sich zeigen, daß man auch bei Messungen in stark streuenden Medien einen linearen Zusammenhang zwischen Absorbermenge in der Streususpension und

den auf das aktuelle Meßvolumen bezogenen Extinktionswert erhält.

Erfnungsgemäß wird ein Verfahren zur Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels breitbandigem Gewebespektrometer unter Einbeziehen der gesamten spektralen Information vorgeschlagen.

In einem ersten Ansatz wird der arterielle Sättigungswert des Hämoglobins bestimmt über das übliche Pulsoximeterverfahren mit der Auswertung von mindestens zwei Wellenlängen, wobei ein pulssynchrones Differenzsignal des Herzschlages gebildet wird. Vorzugsweise sollten diese Wellenlängen so ausgewählt werden, daß auch diese arteriellen Werte tiefenselektiv bestimmt werden können, und so, daß bei diesen Wellenlängen additiv die Leistung der monochromatischen als auch der Breitbandlichtquelle zum tragen kommen. In einem ersten Ansatz wird das übliche Pulsoximeterverfahren in den integrierten Sensorkopf mit einbezogen.

Erfnungsgemäß ein neuer Ansatz ist, die arterielle Sättigung über die breitbandigen Rückstreupektrien des Gewebephotosimeters zu bestimmen. Das Gewebephotosimeter erlaubt über das oben beschriebene Verfahren zur Bestimmung der Sättigung des Hämoglobins die Berechnung der aktuellen Sättigung des Hämoglobins im Meßvolumen. Über ein besonders schnelles Photometer mit Abtastzeiten im Bereich von 1-10 ms pro Wert ist es möglich, die pulssynchronen Änderungen der Sättigung zu erfassen. Das Gewebephotosimeter erfaßt immer einen Mittelwert, entsprechend dem Volumenmischungsverhältnis von arteriellen und kapillar-venösen Sättigungswerten.

Erfnungsgemäß wird der arterielle Puls durch Signalauswertung im Laser-Doppler erfaßt und dient zur Triggerung des Gewebespektrometers.

In Folge des systolischen Blutdruckes erhält man im Gewebe einen Anstieg des Blutflusses und des Blutvolumens. Entsprechend der Theorie der Pulsoximetrie wird zu diesem systolischen Blutvolumenanstieg „frisches“, vollständig gesättigtes, arterielles Blut in das Gewebe geschoben. Hieraus resultiert auch in der Summe eine höhere Sättigung des Blutes im Meßvolumen des Gewebephotosimeters. Bestimmt man nun zur systolischen Blutvolumenaddition, das diastolische Blutvolumen und die Sättigung während der Systole und Diastole, so lassen sich mit der umgestellten Mischungsgleichung die arteriellen Sättigungen bestimmen.

$$SO_2 \text{ Misch. Syst.} \cdot Hb_{Menge \text{ Misch. Syst.}} = SO_2 \text{ art.} \cdot \Delta Hb_{Menge \text{ art.}} + SO_2 \text{ Diast.} \cdot Hb_{Menge \text{ Diast.}}$$

$$SO_2 \text{ art.} = \frac{SO_2 \text{ Syst.} \cdot Hb_{Menge \text{ Syst.}} - SO_2 \text{ Diast.} \cdot Hb_{Menge \text{ Diast.}}}{\Delta Hb_{Menge \text{ art.}}}$$

In Fig.20 sind zwei Beispieldspektren gezeigt. Das zu 80 % gesättigte Spektrum entspricht einem Zustand am Ende der Systole, wenn der Gehalt an frischem sauerstoffreichen Blut größer ist als zur Zeit des Intervalls der diastolischen, langsameren Durchblutung, während der die Sättigung im wesentlichen der kapillar-venösen Sättigung entspricht.

Das Blutvolumen  $\Delta Hb_{Menge}$ , art. wird gebildet aus der Differenz der Blut- bzw. Hämoglobinmenge zum end-systolischen und end-diastolischen Zeitpunkt. Auch hier kommt das Verfahren zur Hämoglobinbestimmung, wie oben beschrieben, zur Anwendung.

Die Sättigungen  $SO_2$  syst. und  $SO_2$  diast. werden, ebenso wie oben beschrieben, mit der Kurvenauswertung der Gewebespektren bestimmt.

Das Pulsoximeterverfahren sollte jedoch auch aus dem spektrometrischen Datensatz als pulssynchrones Differenzsignal

bestimmt werden, um durch die stark verbreiterte spektrale Datenbasis valide Aussagen ziehen zu können. Besonders interessant ist die Auswertung des Differenzsignals der spektrometrischen Daten, da dieses Differenzsignal bezogen werden kann auf den kapillär-venösen Basiswert und somit erstmals ein quantitativer arterieller Sauerstoffsättigungswert bestimmbar wird ( siehe Fig.20).

Fig. 20 zeigt zwei Absorptionsspektren und deren Differenzsignal während der pulssynchronen Änderung der Spektren unter der Annahme konstanter Hämoglobinkonzentrationen im Meßvolumen.

In einer weiteren Ausführung der Erfindung wird ein zweidimensionales und ein dreidimensionales Imaging der lokalen Sauerstoffparameter (entsprechend Tabelle 1) über ein bildgebendes Verfahren vorgestellt:

Die bisherige Beschreibung der Erfindung bezog sich auf punktuelle Messungen im Umfeld der Beleuchtungsquelle, die entweder aus einer Laserquelle, aus LED's oder aus einer Weißlichtquelle besteht.

In der Medizin jedoch sind viele bildgebende Verfahren gefragt, begonnen mit Röntgenaufnahmen, Ultraschallbildern, bis hin zu kernspintomographischen Aufnahmen, die dem geschulten Auge des Arztes sehr leicht zugänglich sind. Informationen, die in Form von Bildern zusammengefaßt sind, bieten zudem eine ausgezeichnete Möglichkeit, eine große Fülle von Information mit hohem Ordnungsgrad zu vermitteln. Es wird hier ein Verfahren zur Aufnahme von zunächst zweidimensionalen und nachfolgend von dreidimensionalen Bildern der lokalen Verteilung der Sauerstoffparameter, die mit dem oben beschrieben Sensor meßbar sind, vorgestellt.

Die Sensortechnik zur Aufnahme der verschiedenen lokalen Sauerstoffparameter, wie in Tabelle 1 aufgelistet, wurde in den vorangegangen Abschnitten erklärt und soll hier als Grundlage dienen. Im Unterschied zur oben dargestellten Sensortechnik mit punktueller Erfassung der Sauerstoffparameter wird nachfolgend ein neues, primär zweidimensionales Imageingverfahren, erläutert.

Die Fig. 21 zeigt den prinzipiellen Aufbau der erfindungsgemäßen Aufnahmeverrichtung für zweidimensionale Abbildung von Sauerstoffparametern. In dieser Variante besteht das Kernstück des Sensors aus einem bildgebenden Lichtleiter (auch Bildbündel genannt), wie er bereits bei Endoskopen oder bei Kathetern Anwendung gefunden habt, um die Bildinformation aus dem Inneren des Körpers nach außen zu leiten. Der bildgebende Lichtleiter ist aus einem Bündel von Einzelfasern aufgebaut, die jedoch so geordnet sind, daß die Bildinformation erhalten bleibt. Dieser bildgebende Lichtleiter wird zwischen dem Gerät und der Meßstelle am Objekt angeordnet. Im Meßgerät wird nun dieser bildgebende Lichtleiter abgerastert mit der wie oben beschrieben direkt am Objekt plazierten punktuellen Meßsonde. Der immense Vorteil dieser Anordnung liegt in der Tatsache, daß alle bewegten Teile im Meßgerät angebracht werden können, und der Sensor, in diesem Falle das Ende des bildgebenden Lichtleiters, direkt an der zu messenden Oberfläche fixiert werden kann. Der neue, bildgebende Sensor braucht nur einmal fixiert zu werden. Durch das Scannen im Gerät wird das Objekt nicht durch die Scannerbewegung selbst verschoben, es braucht nur noch die plane geräteseitige Oberfläche des bildgebenden Lichteiters abgerastert werden. Diese Oberfläche kann mit größerer Geschwindigkeit abgerastert werden, da hierfür die mechanischen Bedingungen im Gerät besser zu bestimmen sind.

Entscheidend ist, daß die Einzelfaserdurchmesser im bildgebenden Lichtleiter kleiner gleich den Querschnitten der

Punktmeßsonde sind. Hierdurch ist immer gewährleistet, daß über den bildgebenden Lichtleiter dieselbe Sensorgeometrie erzeugt wird, wie vorher auch direkt durch den Punktsensor definiert. Der Punktsensor wird um so exakter abgebildet, um so dichter die Packung der Fasern ist, und um so dünner die Einzelfasern des bildgebenden Lichtleiters sind. Die zweite Alternative, die exakte 1:1 Koppelung der Einzelfasern des Punktsensors in jeweils exakt eine Einzelfaser des bildgebenden Lichtleiters ist auch möglich, jedoch weitaus aufwendiger.

Es können erfindungsgemäß auch zeitgleich mehrere Punktsensoren verwendet werden. Das erfordert dann eine mehrkanalige Illuminationsquelle und eine mehrkanalige Detektionseinheit. Hierdurch ist es möglich, die Zeit für ein komplettes Image zu verringern, da dann bei Anordnung der Punktsensoren nebeneinander, zum Beispiel in y-Richtung, nur noch die halbe Anzahl von Scans in x-Richtung durchgeführt werden müßten.

Alternativ zum bildgebenden Lichtleiter, oder als Ersatz für den Scanner und der gesamten Detektionseinheit, können auch andere Kameras, wie CCD-Kameras mit einer Zusatzeinheit, verwendet werden, die direkt eine spektrale Zerlegung der detektierten Information ermöglichen. Bisher erlauben diese Zusätze auf den Kameras noch keine ausreichende spektrale Auflösung, doch mit einer weiterentwickelten Technik könnte dies bald realisiert werden.

In Fig. 22 wird das Bild einer abgerasterten durchbluteten Leberoberfläche gezeigt, das die lokale Verteilung der Sättigung des Hämoglobins darstellt. In diesem noch sehr aufwendigen Verfahren wurde der Punktsensor noch direkt auf der Leberoberfläche verschoben. Die Entkoppelung der Bewegung des Punktsensors von der Organoberfläche wurde durch eine dazwischen gespannte PVC-Folie erreicht. Das Image bildet die

Verteilung der Sättigung des Hämoglobins einer isoliert perfundierten Leberoberfläche ab. Entsprechend der Zusammenstellung von optischen Verfahren entsprechend Tabelle 1 lassen sich auch Images der anderen genannten Sauerstoffparameter und der anderen Gewebefarbstoffe entsprechend Tabelle 3 gewinnen.

Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß die Sensorgeometrie entscheidend ist für die räumliche Auflösung, mit der die Verteilung der Sauerstoffparameter abgebildet werden kann. Deshalb sollte entsprechend der morphologischen Struktur des Gewebes, das untersucht werden soll, eine entsprechende Sensorsauflösung über die Faserdurchmesser, Apertur und Fasermaterial ausgewählt werden.

Ein dreidimensionales Aufnahmeverfahren zum Imaging von lokalen Sauerstoffparametern baut auf dem zweidimensionalen Aufnahmeverfahren auf. Es wird, wie Fig. 23 zeigt, eine ähnliche Art von bildgebendem Lichtleiter (auch Bildbündel genannt) benutzt, wie in Fig. 21 dargestellt ist. Im Gegensatz hierzu wird nun jedoch erfindungsgemäß der bildgebende Lichtleiter im Gerät mit dem tiefenselektiven Sensor aus Abbildung 1 mit einem x-y-Scanner abgerastert. Das zweidimensionale Imaging wird kombiniert mit der tiefenselektiven Aufnahme der Sauerstoffparameter über den Sensor mit mehreren Kanälen in unterschiedlicher Separation sowohl für die Dopplermessungen, als auch für die Detektion der rückgestreuten Intensitäten.

Eine Ausgestaltung der Erfindung erlaubt auch die Bestimmung weiterer Gewebeparameter mit den oben beschrieben spektrometrischen Meßverfahren:

Neben dem Chromophor Hämoglobin ist es interessant, weitere Farbstoffe (zusammengefaßt in Tabelle 3), die im Gewebe

vorkommen, wie zum Beispiel Cytochrome, Myoglobin, Melanin und Bilirubin, spektrometrisch zu bestimmen.

Unter physiologischen Gewebebindungen sind die Messungen von weiteren Farbstoffen zeitgleich mit dem Hämoglobin sehr schwierig, da die Absorption, die durch das Hämoglobin hervorgerufen wird, die Spektren der anderen genannten Farbstoffe total überdeckt.

Physiologisch und klinisch interessant sind jedoch die Bestimmung der zusätzlich zum Hämoglobin genannten Gewebefarbstoffe. Bei hämoglobinfrei perfundierten Organen oder in pathologisch veränderter Situation ist die Bestimmung der genannten Gewebefarbstoffe möglich. Im hämoglobinfreien Zustand kann erfindungsgemäß der Redoxzustand der Cytochrome, zum Beispiel während der Transplantation von Organen, gemessen werden. Möglich ist auch die Untersuchung der Myoglobin-Sauerstoffsättigung und -Konzentration im Skelett- und Herzmuskel.

Die Verfahren zur Erstellung von 2-dimensionalen und 3-dimensionalen Images der Sauerstoffparameter entsprechend Tabelle 1 und/oder der abgeleiteten Parameter entsprechend Tabelle 3, gewonnen aus Gewebewerten, durch die Kombination der Signale aus dem Gewebespektrometer und/oder dem Laser-Doppler und/oder dem Pulsoximeter und/oder Temperatursensor sind besonders in ihrer Kombination der Methoden neu.

Die Bedeutung eines Monitorings dieser Gewebesubstanzen liegt in der sich hiermit eröffnenden Möglichkeit, direkt intrazelluläre Sauerstoffversorgungsbedingungen untersuchen zu können. Der oben beschriebene Fitt-Algorithmus kann durch die Bereitstellung von vollständig reduzierten und vollständig oxidierten Cytochrom-Referenzspektren (siehe Fig. 24) auf die Berechnung des Redoxzustand der untersuchten Cytochrome umgestellt werden. Fig. 24 zeigt Cytochromspektren, oxidierte

Cytochrome und reduzierte Cytochrome, gemessen in Mitochondrien-Suspension.

In gleicher Art und Weise kann, durch die Bereitstellung von vollständig oxygenierten und vollständig deoxygenierten Myoglobinspektren, auch die Sättigung des Myoglobins mit Sauerstoff über den oben beschriebenen Fitt-Algorithmus berechnet werden.

Das erfindungsgemäße spektrale Verfahren zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration aus Rückstreupektralen kann in ähnlicher Weise für die hier genannten Gewebefarbstoffe zur Bestimmung der intrazellulären Cytochrom-, Myoglobin-, Melanin- und Bilirubinkonzentrationen angewandt werden.

Zur Bestimmung der Cytochrom- und Myoglobin-Werte mit oben genannten Verfahren ist der Wellenlängenbereich von 500 - 650 nm besonders geeignet, da in diesem Wellenlängenbereich die von Natur aus niedrigen Absorptionskoeffizienten dieser zellulären Absorber die vergleichsweise höchsten Werte aufweisen. Deshalb sind in diesem Wellenlängenbereich die deutlichsten Absorptionsspektren mit dem besten Signal-zu-Rauschverhältnis zu erhalten.

Das Melanin, der Farbstoff der Haut, und das Bilirubin, ein Abbauprodukt des Hämoglobins, besitzen weniger charakteristische spektrale Kurvenformen als die Cytochrome. Das Myoglobin und das Hämoglobin und lassen sich deshalb nur weniger spezifisch und weniger eindeutig quantitativ erfassen.

Das Verfahren zur Bestimmung von Konzentrationen eines im Gewebe befindlichen Absorbers lässt sich selbstverständlich ausweiten auch auf künstlich injizierte Farbstoffe (Dyes). Somit können nicht invasiv Farb-Ein- und Auswaschkurven unmittelbar lokal im Gewebe ermittelt werden.

Farbstoff	Bestimmungsparameter	Verfahren
Hämoglobin	• Sauerstoffsättigung	Fitt-Algorithmus, mit Referenzspektren
	• Hämoglobinkonzentration	Flächenintegrationsverfahren mit Gewebenormierung
Cytochrome	• Redoxzustand	Fitt-Algorithmus, mit Referenzspektren
	• intrazelluläre Cytochromkonzentration	Flächenintegrationsverfahren mit Gewebenormierung
Myoglobin	• Myoglobinoxygenierung	Fitt-Algorithmus, mit Referenzspektren
	• intrazelluläre Myoglobinkonzentration	Flächenintegrationsverfahren mit Gewebenormierung
Melanin	• Melaninkonzentration	Absorptionsbestimmung
Bilirubin	• Bilirubinkonzentration	Absorptionsbestimmung
künstliche Farbstoffe	• spezifische Farbstoffkonzentration	Absorptionsbestimmung
	• Permeabilitätstests	Farbauswaschverfahren

**Tabelle 3: Farbstoffe und/oder Farbstoffkonzentrationen, die im Gewebe natürlicherweise vorkommen und/oder in das Gewebe eingebracht werden, die mit dem Gewebespektrometer mittels erfindungsgemäßer Verfahren bestimmt werden können.**

Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung können also bevorzugt folgende Messungen und Berechnungen durchgeführt werden:

Für die Bestimmung des Sauerstoffgehaltes werden nur die Ausgangssignale des breitbandigen Gewebe-Rückstreupektrometers ausgewertet. Aus den Gewebespektren

wird über die Farbinformation die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) ermittelt und aus der Lichtschwächung die Hämoglobinkonzentration ( $Hb_{conc}$ ). Durch die mehrkanaligen, in verschiedenen Separationen, messenden Gewebespektrometersignalen können die Gewebewerte tiefenselektiv erfaßt und auf das zugehörige Meßvolumen, das online erfaßt wird, bezogen werden. Entscheidend ist eine mehrkanalige Spektrometermessung, denn diese Meßanordnung erlaubt den Bezug der  $SO_2$ -Werte und/oder der  $Hb_{conc}$ -Werte auf das Meßvolumen. Das Meßvolumen wird über Gradientenmessungen und nachfolgender Bestimmung von Absorption und Streuung bestimmt. Entscheidend sind die orts- und zeitgleichen Messungen über den gleichen Sensor (siehe Fig. 1), um den Bezug der Signale auf die jeweiligen Meßvolumina gewährleisten zu können.

Für die Bestimmung des Sauerstoffverbrauches in arteriell-venös gemischten Gewebe werden die Ausgangssignale des Gewebespektrometers zusammen ausgewertet mit den pulsatilen Signalen entweder eines Pulsoximeters oder eines schnellen Gewebespektrometers. Im Falle der pulsatilen Gewebespektrometermessung werden die größten Sättigungswerte während eines Herzzyklus differentiell ausgewertet, um nur den arteriellen Blutanteil diskriminieren zu können. Entscheidend ist die hohe Datenerfassungsrate, um den arteriellen Strompuls erfassen zu können. Ohne die Diskriminierung des Pulses kann keine arterielle  $O_2$ -Sättigung bestimmt werden. Die Triggerung des Meßzeitpunktes der arteriellen Bestimmung wird aus den Laser-Doppler-Signalen und/oder den zeitaufgelösten Signalen der  $Hb_{conc}$ -Bestimmung definiert. Diese innovative Berechnungsverfahren zur Bestimmung der arteriellen Sättigung beruht auf der Auswertung der Signale eines schnellen breitbandigen Gewebespektrometers (<20 ms pro Taktlänge) und/oder der Triggerung durch das Signal der Laser-Doppler-Einheit. Entscheidend sind die orts- und zeitgleichen Messungen über den gleichen Sensor (siehe Fig. 1), um den

Bezug der Signale auf die jeweiligen Meßvolumina gewährleisten zu können.

Die Gesamtblutmenge, auch als Gesamt-Gewebe-Hämoglobinkonzentration bezeichnet, wird bestimmt durch die Auswertung der mehrkanaligen, in verschiedenen Separationen zeitgleich durchgeführten, Gewebespektrometersignale. Aus den breitbandigen Gewebe-Rückstreupektralen wird die Hämoglobinkonzentration bezogen auf das Meßvolumen erfaßt. Durch Miteinbeziehen der Laborparameter Hämatokrit und Färbekoeffizient wird hieraus die Gesamtblutmenge im Meßvolumen ermittelt.

Die Sauerstofftransportkapazität wird ermittelt aus den Ausgangssignalen der mehrkanaligen Gewebespektrometermessung und dem Hämoglobinkonzentrationssignal, zusammen mit dem Blood-Flow-Ausgangssignal des Laser-Doppler Verfahrens. Entscheidend sind die orts- und zeitgleichen Messungen über den gleichen Sensor (siehe Fig. 1), um den Bezug der Signale auf die jeweiligen Meßvolumina gewährleisten zu können. Es ist wichtig, beide Verfahren gemeinsam einzusetzen, um die Sauerstofftransportkapazität bestimmen zu können. Der Blood-Flow alleine macht noch keine Aussage möglich über den Hämoglobingehalt der Erythrozyten und damit auch über die Sauerstoffbindungs- und Transportkapazität. Die Hämoglobinkonzentration alleine wiederum gibt keine Auskunft über die Bewegung bzw. Geschwindigkeit der Erythrozyten.

Zur Bestimmung der lokal transportierten Sauerstoffmenge sind wieder mehrkanalige Ausgangssignale des Gewebespektrometers, das Sauerstoffsättigungssignal, die Hämoglobinkonzentration, die Ausgangssignale des Laser-Dopplers und die Blutflußgeschwindigkeit oder der Blood-Flow gemeinsam zu verrechnen, um größte Genauigkeit zu erzielen. Entscheidend für diese Signalgewinnung sind die orts- und zeitgleiche Erfassung der Gewebespektrometersignale und der Laser-Doppler

Signale über dieselbe Sonde in damit vergleichbaren Meßvolumina. Entscheidend sind die orts- und zeitgleichen Messungen über den gleichen Sensor (siehe Fig. 1), um den Bezug der Signale auf die jeweiligen Meßvolumina gewährleisten zu können.

Die Sauerstoffverbrauchsrate in arteriell-venös gemischtem Gewebe ist eine relative Maßzahl, bei der auf einen absoluten Bezug der  $Hb_{conc.}$  und der  $SO_2$  auf das Meßvolumen verzichtet wird. Deshalb können hier auch einkanalige Spektrometer- und Pulsoximeter-Messungen durchgeführt werden. Es werden die Ausgangssignale des Gewebespektrometers ( $SO_2$  und  $Hb_{conc.}$ ) und die Pulsoximetersignale oder die pulsatilen differentiellen Ausgangssignale des Gewebespektrometers (arterielles  $SO_2$ ) zusammengeführt und zeitsynchron ausgewertet. Entscheidend sind die orts- und zeitgleichen Messungen über den gleichen Sensor (siehe Fig. 1), um den Bezug der Signale auf die jeweiligen Meßvolumina gewährleisten zu können.

Für die Bestimmung des Sauerstoffumsatzes werden die Primärsignale des breitbandigen Gewebespektrometers ( $SO_2$  und  $Hb_{Menge}$ ), des pulsatilen Gewebespektrometers, des pulsatilen Gewebespektrometers, des Pulsoximeters ( $SO_2$  art.) und/oder die Laser-Doppler- Primärsignale ( $v_{Blut}$ ,  $Menge_{Erys, bewegt}$ ) mehrkanalig ausgewertet, um den Meßvolumenbezug und/oder die Tiefenselektivität der Werte erzielen zu können. Der Sauerstoffumsatz gibt die Differenz des Volumenstromes von  $O_2$  an, der arteriell antransportiert und venös abtransportiert wird. Entscheidend sind die orts- und zeitgleichen Messungen über den gleichen Sensor (siehe Fig. 1), um den Bezug der Signale auf die jeweiligen Meßvolumina gewährleisten zu können. Zudem ist die Meßvolumenerfassung durch spektrale Intensitätsgradienten entscheidend für den Bezug der Mengen-Maßzahl auf das gemeinsame Meßvolumen.

Für die Bestimmung der Sauerstoffumsatzrate in arteriell-venös gemischem Gewebe wird auf den quantitativen Bezug auf das Meßvolumen verzichtet. Hierdurch sind auch ein-/oder mehrkanalige Gewebespekrometersignale ( $SO_2$ ) und ein-/oder mehrkanalige pulsatile Gewebespekrometersignale und/oder Pulsoximetersignale ( $SO_2$  art.) sowie ein-/oder mehrkanalige Laser-Doppler-Signale (Blood-Flow) zur Errechnung der Sauerstoffumsatzrate nötig.

Für die Bestimmung des lokalen Gewebesauerstoffpartialdrucks ( $pO_2$ ) sind die orts- und zeitgleiche Erfassung der Primärsignale des Gewebespektrometers ( $SO_2$ ) und der Temperatur (T), sowie der Laborparameter ( $pCO_2$  und 2,3 BPG) nötig. Der lokale  $pO_2$  kann näherungsweise bestimmt werden für kapillär-venöses und/oder arteriell versorgtes Gewebe, durch Diskriminierung von kapillär-venösem  $SO_2$  und arteriellem  $SO_2$  art..

Erfindungsgemäß ist auch ein Verfahren zur Bestimmung der lokalen Hämoglobinkonzentration aus Gewebespektren. Dieses ist normiert auf das approximierte Gewebegrundspektrum, entsprechend Fig. 9 mit gleichzeitigem Bezug der  $Hb$  Menge, die aus den extrahierten  $Hb$ -Amplituden berechnet wird, auf das zugehörige Meßvolumen des Sensors. Die Bestimmung des Meßvolumens erfolgt aus Lichtintensitätsgradienten, die spektral ausgewertet werden, um hieraus die Übertragungsfunktion entsprechend Fig. 24 zu bestimmen und/oder die Absorptions- und Streukoeffizienten aller beteiligter Wellenlängen aus der Diffusionstheorie, auf die der  $Hb$  Mengen Wert bezogen wird.

Erfindungsgemäß sind auch Verfahren zur Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung durch differenzielle Auswertung der zeitaufgelösten spektralen Rückstreuesignale entsprechend Fig. 20 mit Hilfe eines schnellen breitbandigen Gewebespektrometers. Möglich ist auch die Kombination mit

einem Laser-Doppler-System zur Triggerung des arteriellen Strompulszeitpunktes für die Bestimmung des Sauerstoffsättigungswertes mit dem höchsten, also arteriellen Sättigungsanteils. Der Vorteil dieser Kombination liegt in der geringeren damit nur noch notwendigen Spektrenaufnahmerate des Gewebespektrometers.

**Patentansprüche**

1. Vorrichtung zur Ermittlung des lokalen Sauerstoffumsatzes und/oder des Sauerstoffverbrauchs und/oder des Sauerstoffgehaltes und/oder der Gesamtblutmenge und/oder der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und/oder der transportierten O<sub>2</sub>-Menge und/oder der Sauerstoffverbrauchsrate und/oder der Sauerstoffumsatzrate, ermittelt aus den Primärsignalen der lokalen Hämoglobinkonzentration und/oder der lokalen Sauerstoffsättigung und/oder der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder der Blutflußgeschwindigkeit und/oder der transportierten Blutmenge und/oder der Gewebetemperatur sowie davon abgeleiteter Daten mit einem optischen Sensor (S) zum Auflegen auf das Gewebe, mit einer oder mehreren Lichtquellen (W, L), die Licht über Lichtleitfasern zum Sensor (S) schicken, ein oder mehreren Detektoren (DD, DR), die vom Gewebe zurückgestreutes Licht über Lichtleitfasern empfangen, und einer Auswerteeinheit.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lichtquelle eine Weißlichtquelle (W) und/oder eine Laserquelle (L) und weiterhin eine Temperatursonde (DT) vorgesehen sind.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Auswerteeinheit ein Spektrometer, ein Spektroskop, ein Laser-Doppler-Spektroskop, ein Gewebespektrometer, ein Gewebespektroskop und/oder ein Pulsoximeter und/oder eine Temperaturmessung (DT) vorgesehen sind.
4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß durch Auswertung der verschiedenen Wellenlängenbereiche und der Detektor-Sender-Separationen das Meßvolumen des optischen Sensors an jeder Stelle zu jedem Zeitpunkt bestimmt werden kann und

Informationen aus unterschiedlichen Tiefen gewonnen werden können.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern des Sensors (S) auf einer Kreisform um eine zentrale Faser oder eine Temperatursonde (DT) angeordnet sind.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß je eine Faser für die Weißlichtquelle (W) und für den Laser (L), sowie jeweils mindestens zwei Detektionsfasern (DR, DD) auf einem Kreisbogen in definierten Abständen von den Beleuchtungsquellen liegen, die jeweils einer separaten Auswertung zugeführt werden.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Detektionsfasern (DR) zusammen ausgewertet werden.
8. Vorrichtung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die beleuchteten Fasern für eine Weißlichtquelle und/oder eine Laserlichtquelle auf einem offenen oder geschlossenen Kreisbogen direkt um die Zentralfaser liegen und über eine oder mehrere Lichtquellen beleuchtet werden, wobei die Detektion der rückgestreuten und/oder Laser-Doppler Signale über die Zentralfaser erfolgt.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß die beleuchteten Fasern (W) und/oder (L) auf einem größeren Radius und/oder auf verschiedenen Kreisradien liegen, die zeitgleich und/oder alternierend illuminiert werden.
10. Vorrichtung zur Ermittlung des Gehalts an Gewebefarbstoffen wie Cytochrome, Myoglobin, Melanin, Bilirubin oder anderen im Gewebe anwesenden Farbstoffen, sowie davon abgeleiteter Daten entsprechend Tabelle 3 mit einem optischen Sensor (S) zum Auflegen auf das Gewebe mit einer oder mehreren Lichtquellen (W, L) , die Licht über Lichtleitfasern zum

Sensor (S) schicken, und ein oder mehreren Detektoren (DD, DR, DT), die vom Gewebe zurückgestreutes Licht über Lichtleitfasern empfangen und eine Auswerteeinheit.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lichtquelle eine Weißlichtquelle (W) und/oder eine Laserquelle (L) vorgesehen sind.
12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Auswerteeinheit ein Spektrometer, ein Spektroskop, ein Laser-Doppler-Spektroskop, ein Gewebespektrometer, ein Gewebespektroskop und/oder ein Pulsoximeter vorgesehen sind.
13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß durch Auswahl des Wellenlängenbereichs und der Detektor-Sender-Separation Informationen aus unterschiedlichen Tiefen gewonnen werden.
14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Bündel an Lichtleitfasern, das vom Sensor (S) zum Detektor oder zu einer Kamera, wie einer Farb-CCD-Kamera, reicht, so daß eine zweidimensionale Abbildung der ausgewerteten Signale entsprechend Tabelle 1 und/oder der Farbstoffparameter entsprechend Tabelle 3 erzeugt werden kann.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14, gekennzeichnet durch einen zusätzlich tiefenselektiven Sensor (S) oder eine tiefenselektive Auswertung, so daß eine dreidimensionale Abbildung der aufgenommenen Meßwerte erzeugt werden kann.
16. Sauerstoffsensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche für Messungen am Trommelfell, bei dem die Primärsignale des Gewebespektrometers ( $SO_2$ ,  $Hb$  Menge) des pulsatilen Gewebespektrometers, des Pulsoximeters ( $SO_2$  art.)

und/oder des Laser-Dopplers (Blood-Flow) in einer Reflexionsmessung aufgenommen und miteinander verrechnet werden, um die Sauerstoffparameter entsprechend Tabelle 1 und/oder der Farbstoffparameter entsprechend Tabelle 3 über den Ohrsensor bestimmen zu können.

17. Verfahren zur Ermittlung des lokalen Sauerstoffumsatzes und/oder des Sauerstoffverbrauchs und/oder des Sauerstoffgehaltes und/oder der Gesamtblutmenge und/oder der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und/oder der transportierten O<sub>2</sub>-Menge und/oder der Sauerstoffverbrauchsrate und/oder der Sauerstoffumsatzrate, durch Ermittlung aus den Primärsignalen der lokalen Hämoglobinkonzentration und/oder der lokalen Sauerstoffsättigung und/oder der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder der Blutflußgeschwindigkeit und/oder der transportierten Blutmenge und/oder der Gewebetemperatur sowie davon abgeleiteter Daten, dadurch gekennzeichnet, daß ein optischer Sensor (S) auf das Gewebe aufgelegt wird, Licht einer oder mehrerer Lichtquellen (W, L) in den Körper geleitet wird und das vom Gewebe zurückgestreute Licht empfangen und ausgewertet wird.
18. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich die Temperatur des Gewebes gemessen und ausgewertet wird.
19. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern einer Separation x<sub>i</sub> gemeinsam illuminiert und/oder ausgewertet werden.
20. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß über sich gegenüberstehende Lichtleiter und/oder Lichtaus- und Eintrittsbereiche (entsprechend Fig. 12) ein Druckindikatorignal generiert wird, das die Verformung des Gewebes und/oder einer Membran aufgrund der Sensorapplikation aufzeigt.

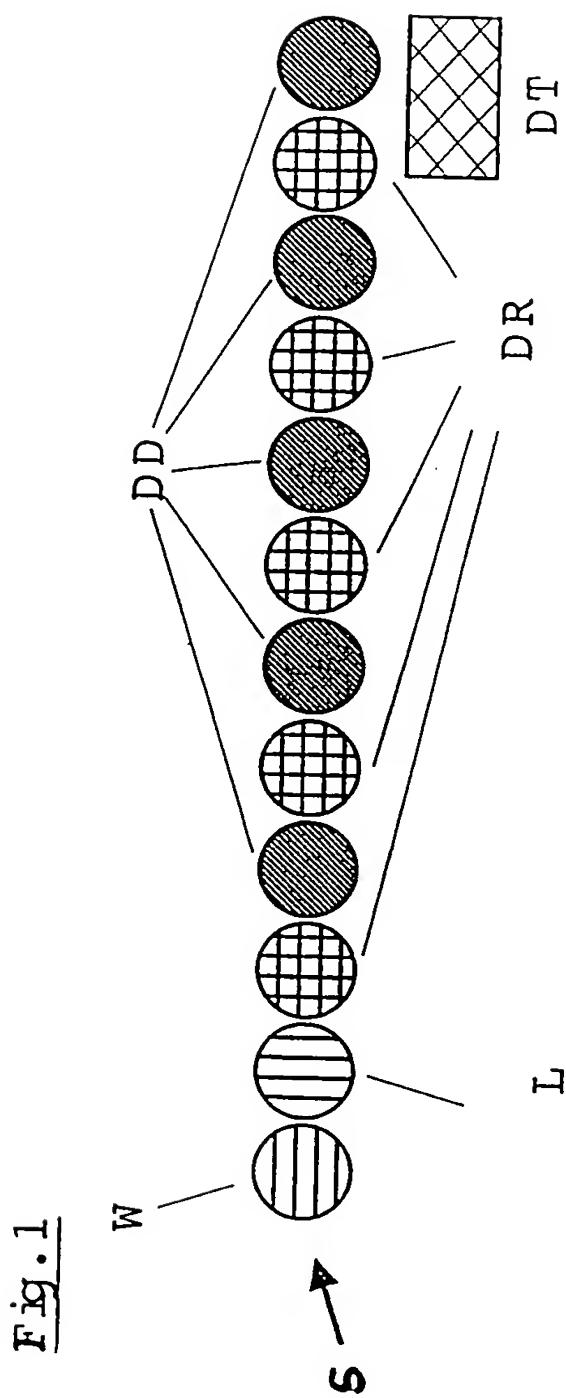
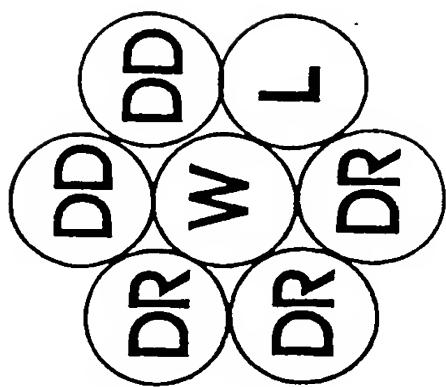
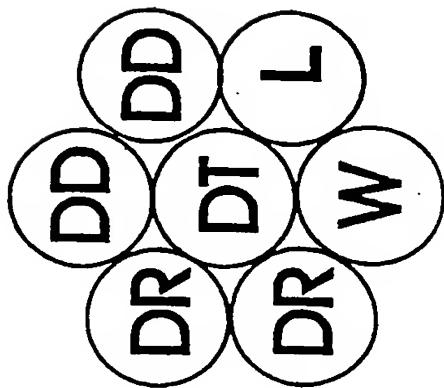
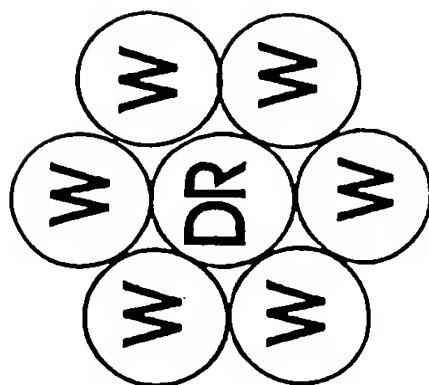


Fig. 1

Fig. 3Fig. 2Fig. 4

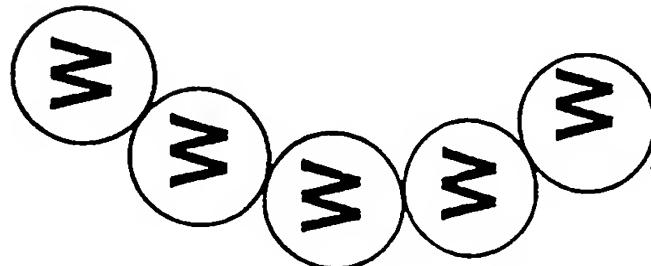
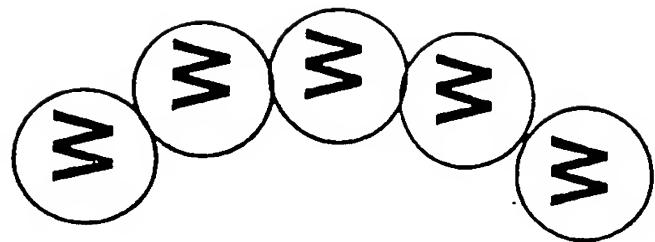
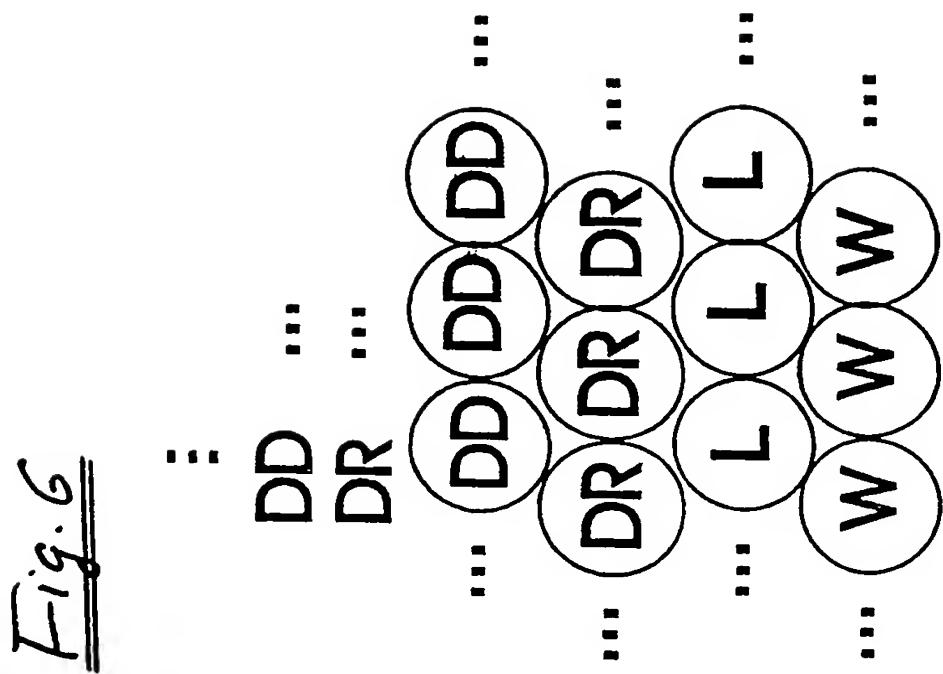


Fig. 5



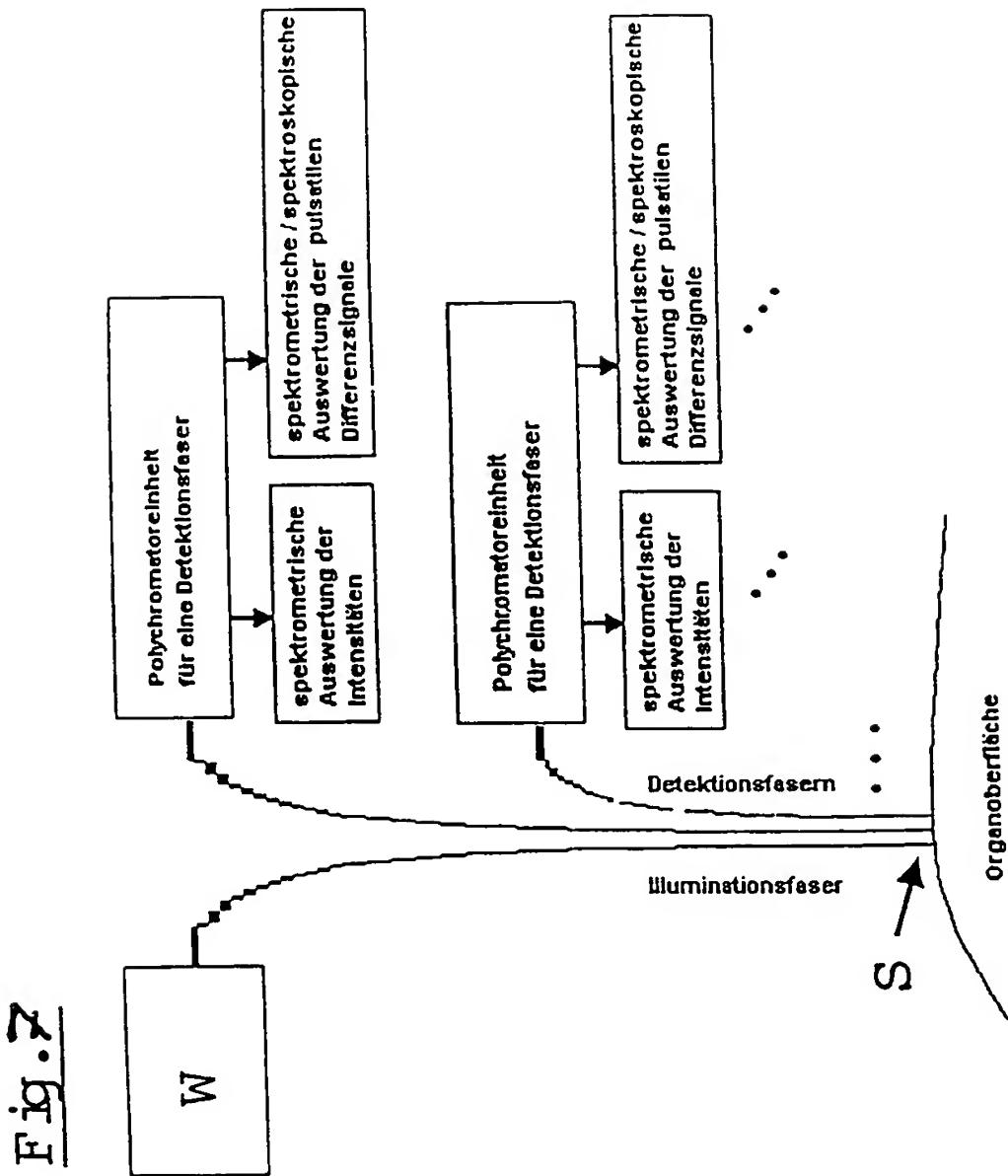


Fig. 8

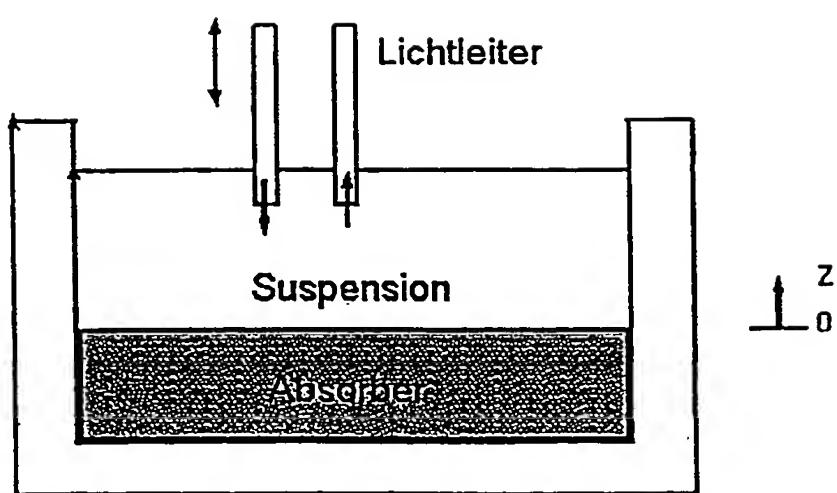
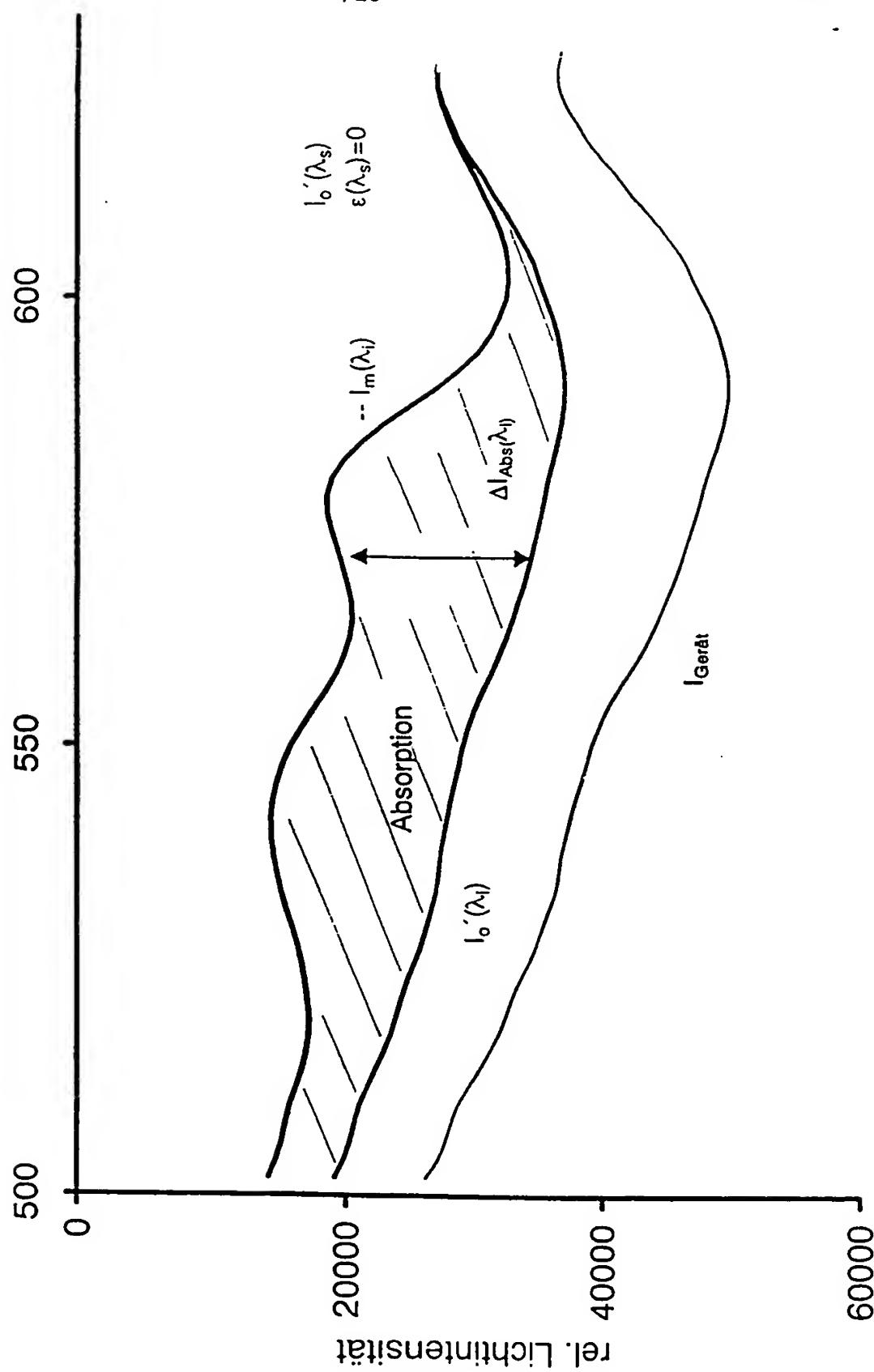


Fig. 9



**Fig. 10** Hämoglobinspektren 0 - 100 % Sauerstoffsättigung

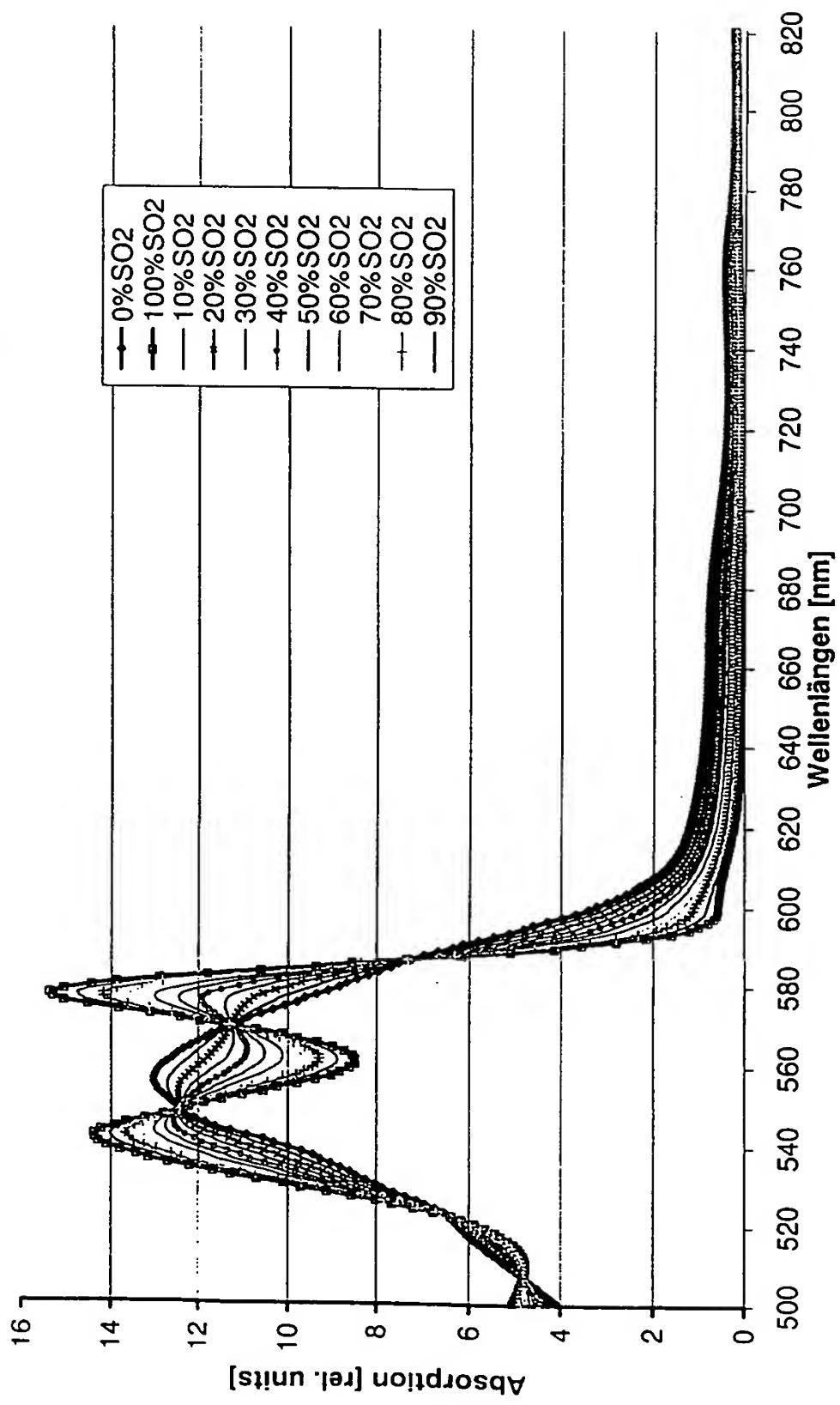


Fig. 11

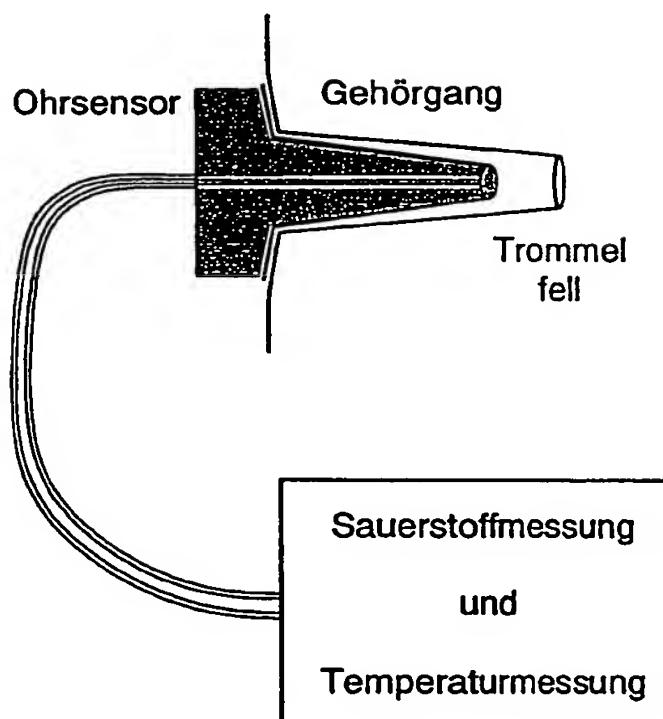


Fig. 12

Sensorkopf

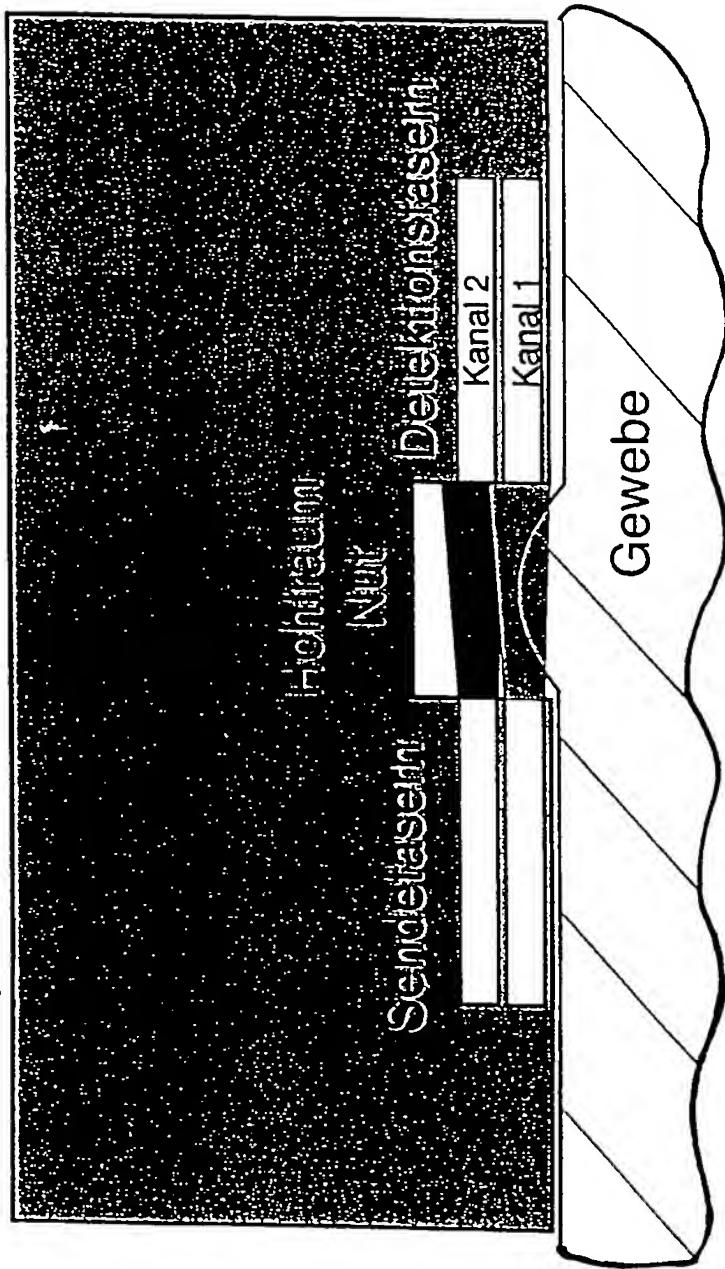
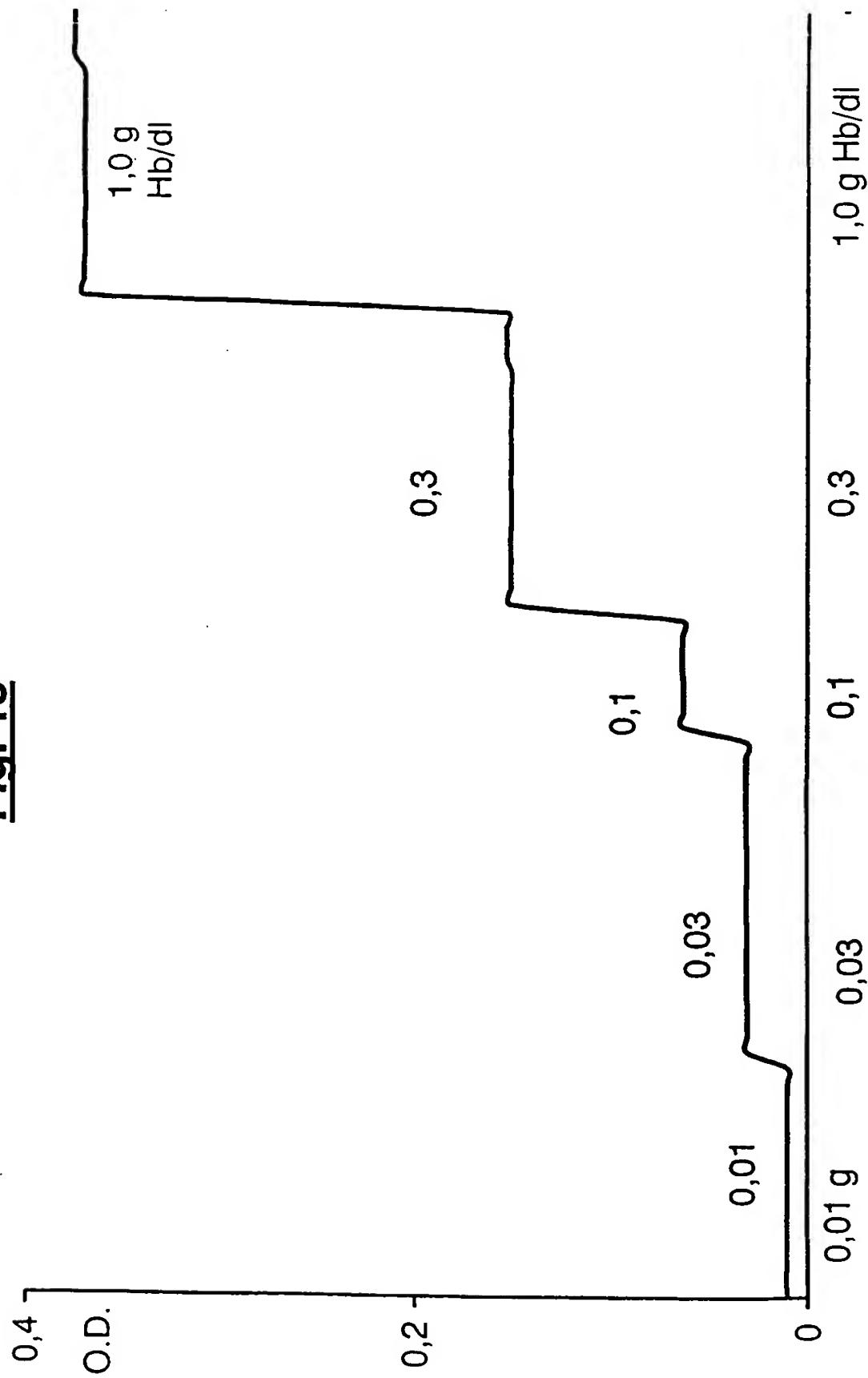
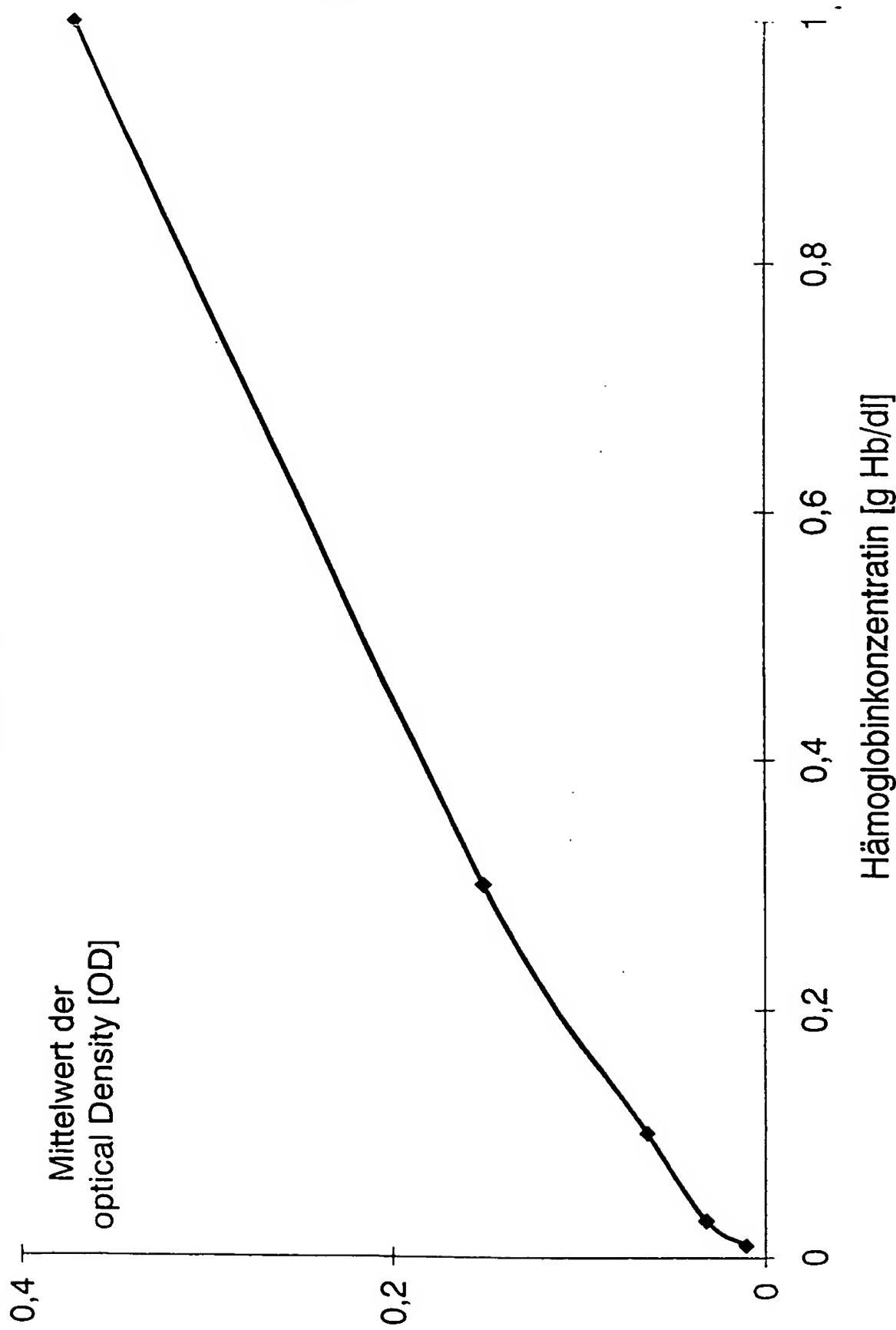
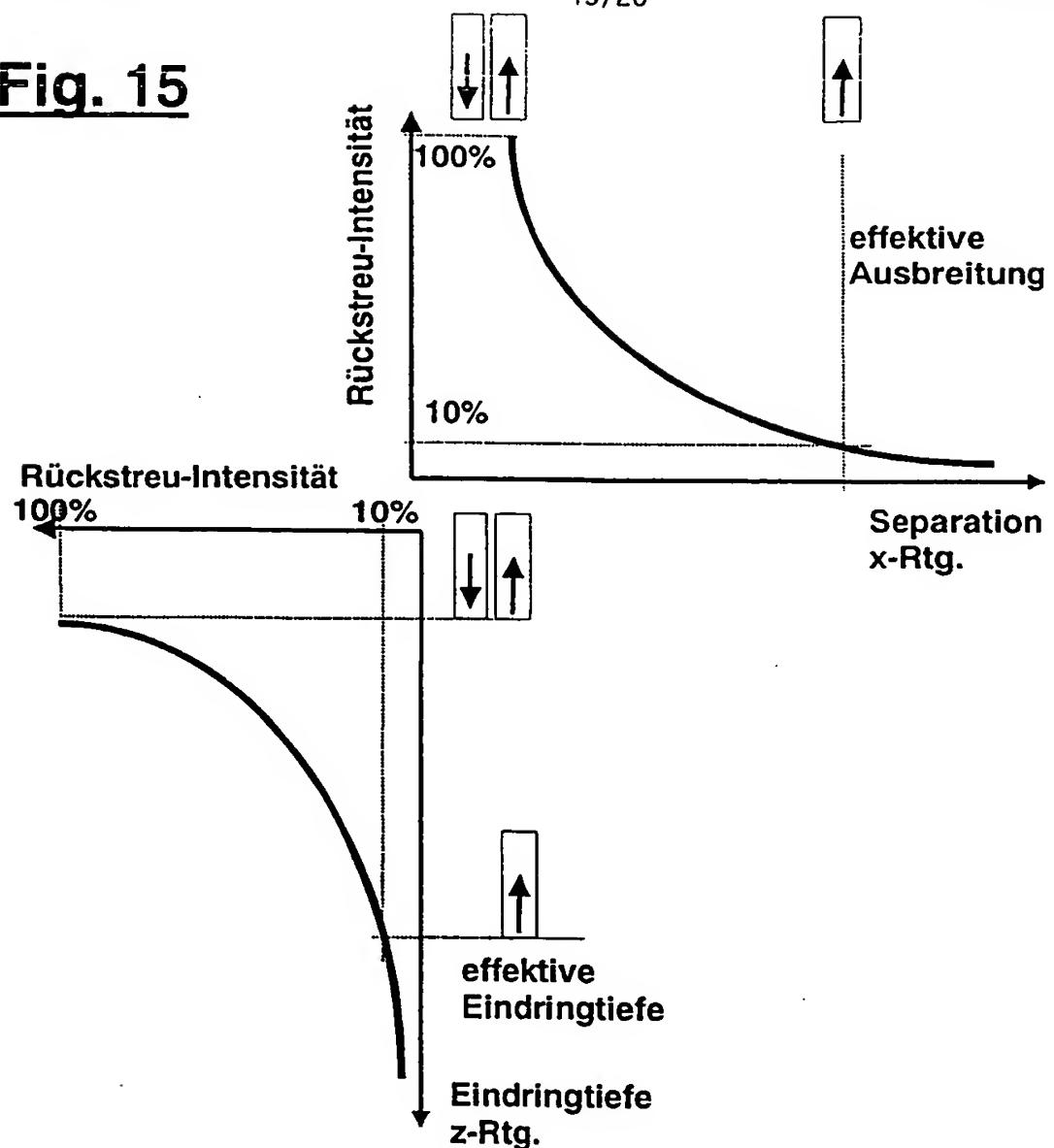


Fig. 13

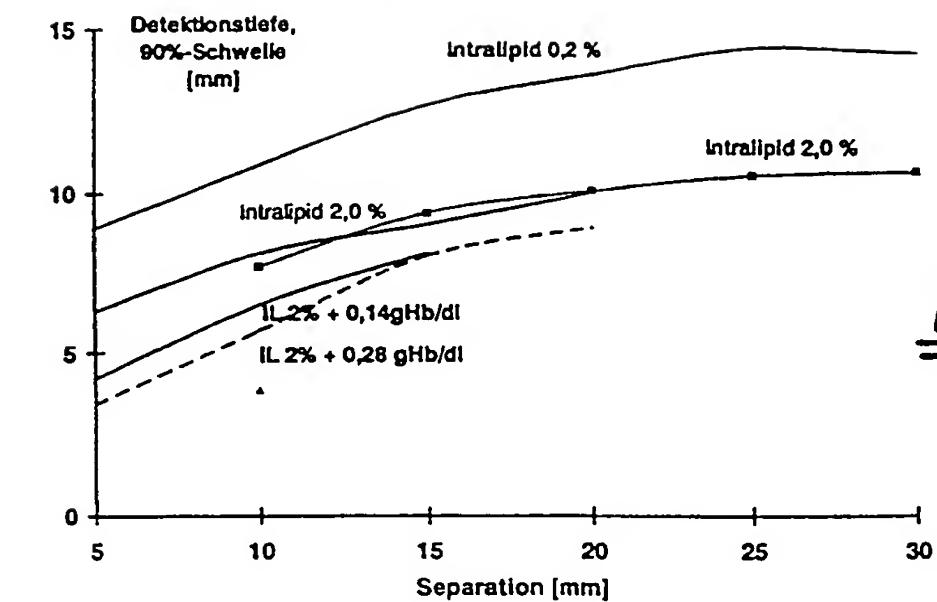
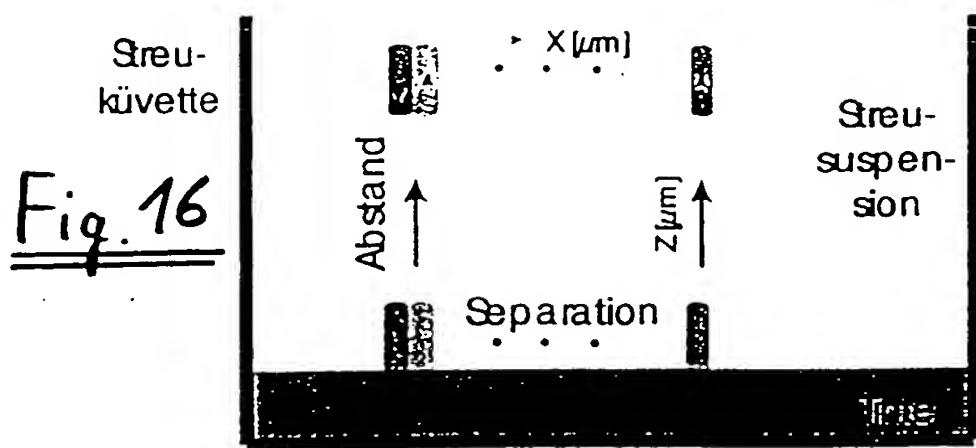
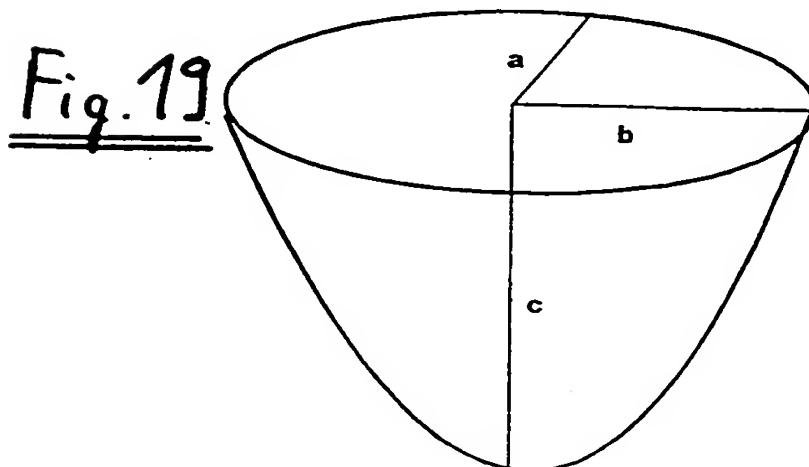


**Fig. 14**



**Fig. 15**

14/20

Fig. 17Fig. 19

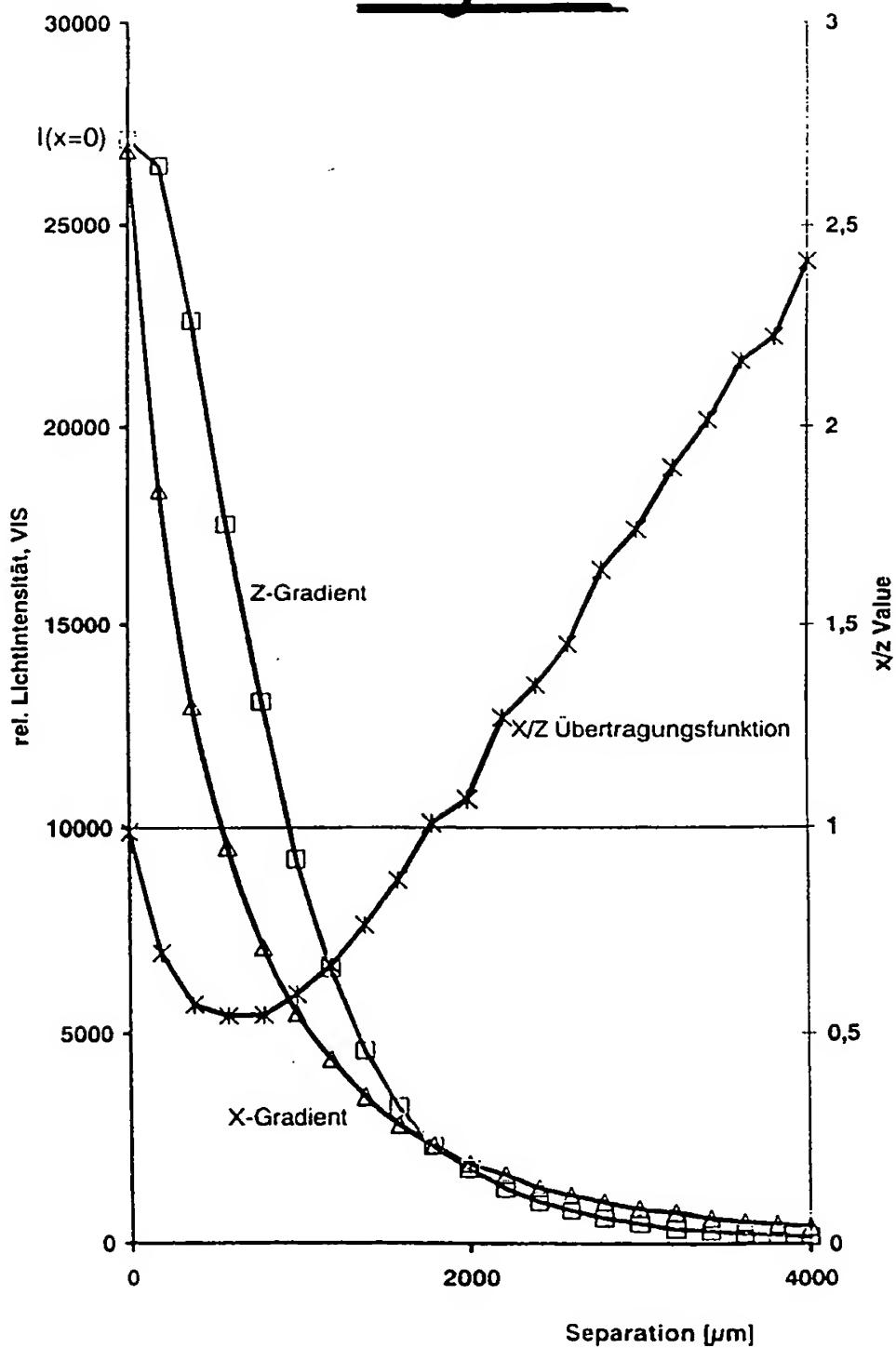
15/20  
Fig. 18

Fig. 20

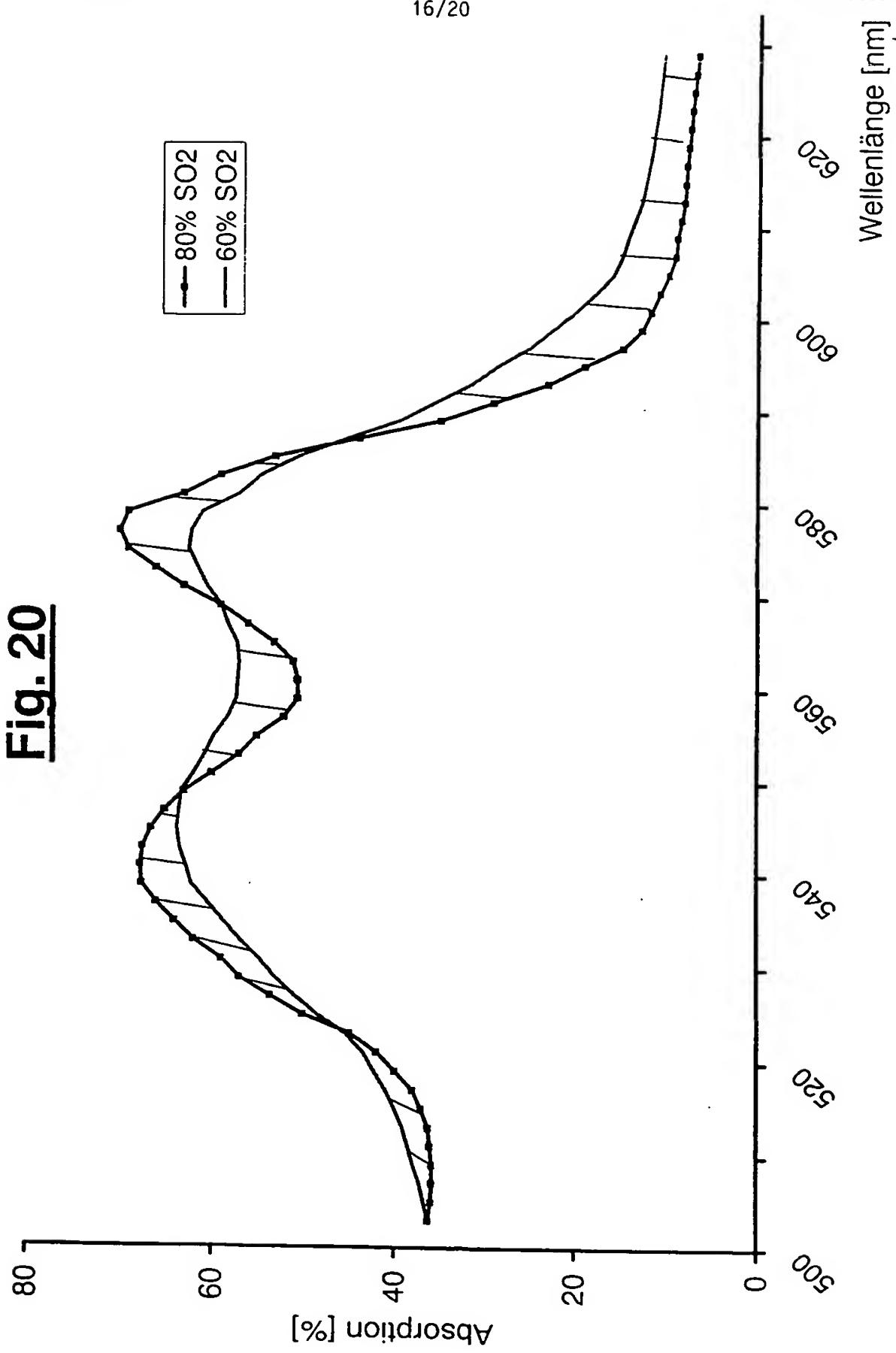
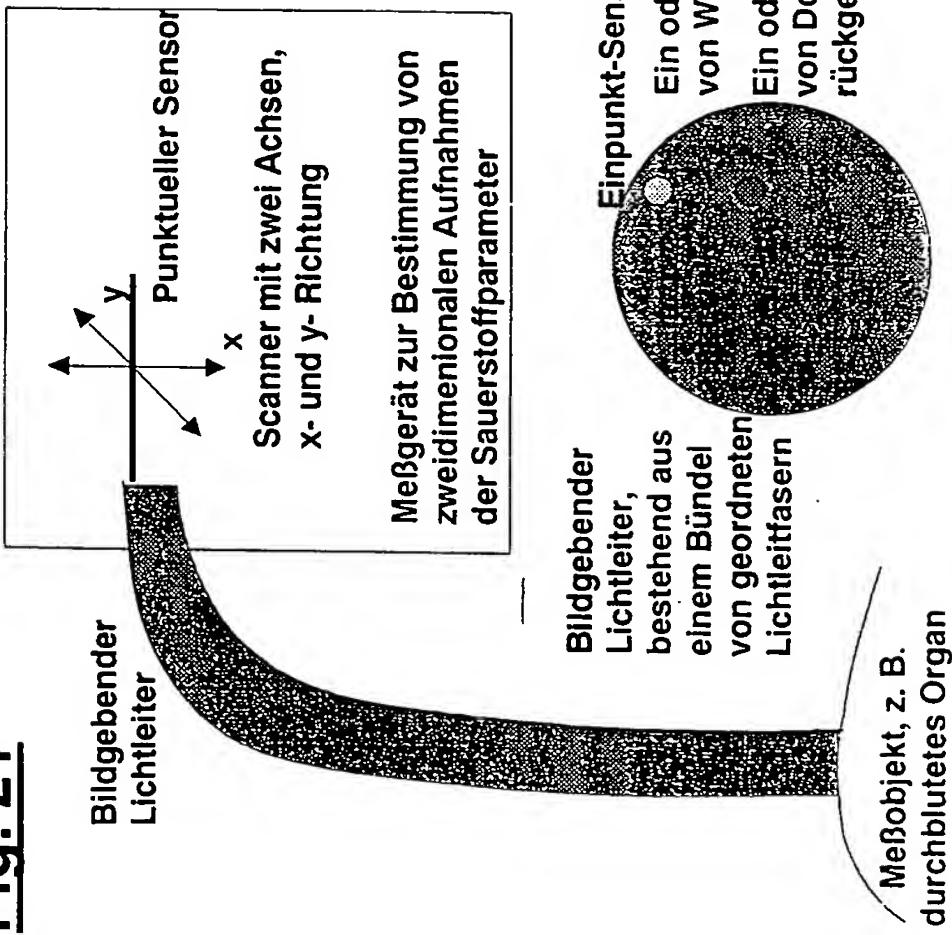


Fig. 21



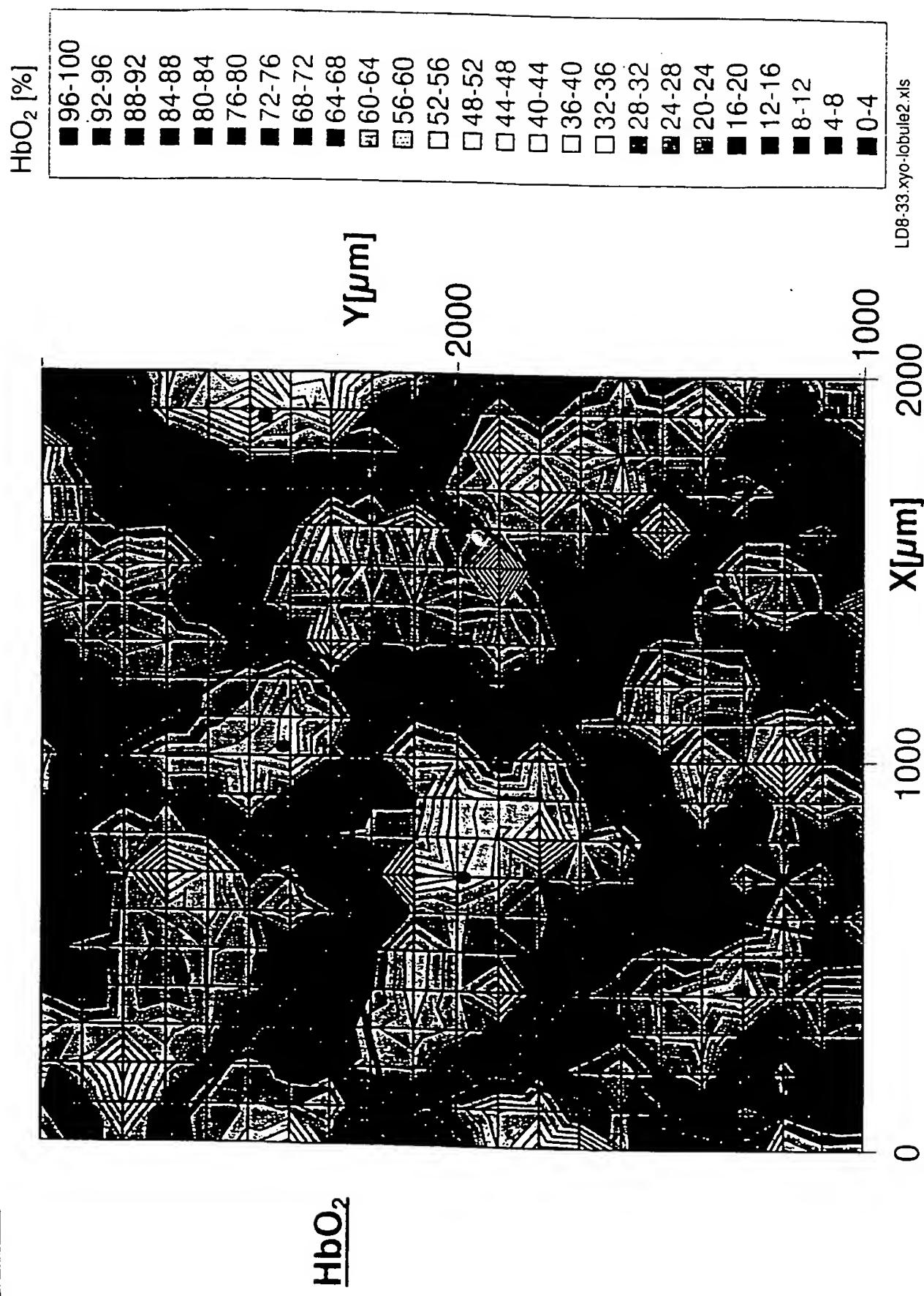


Fig. 22

Fig. 23

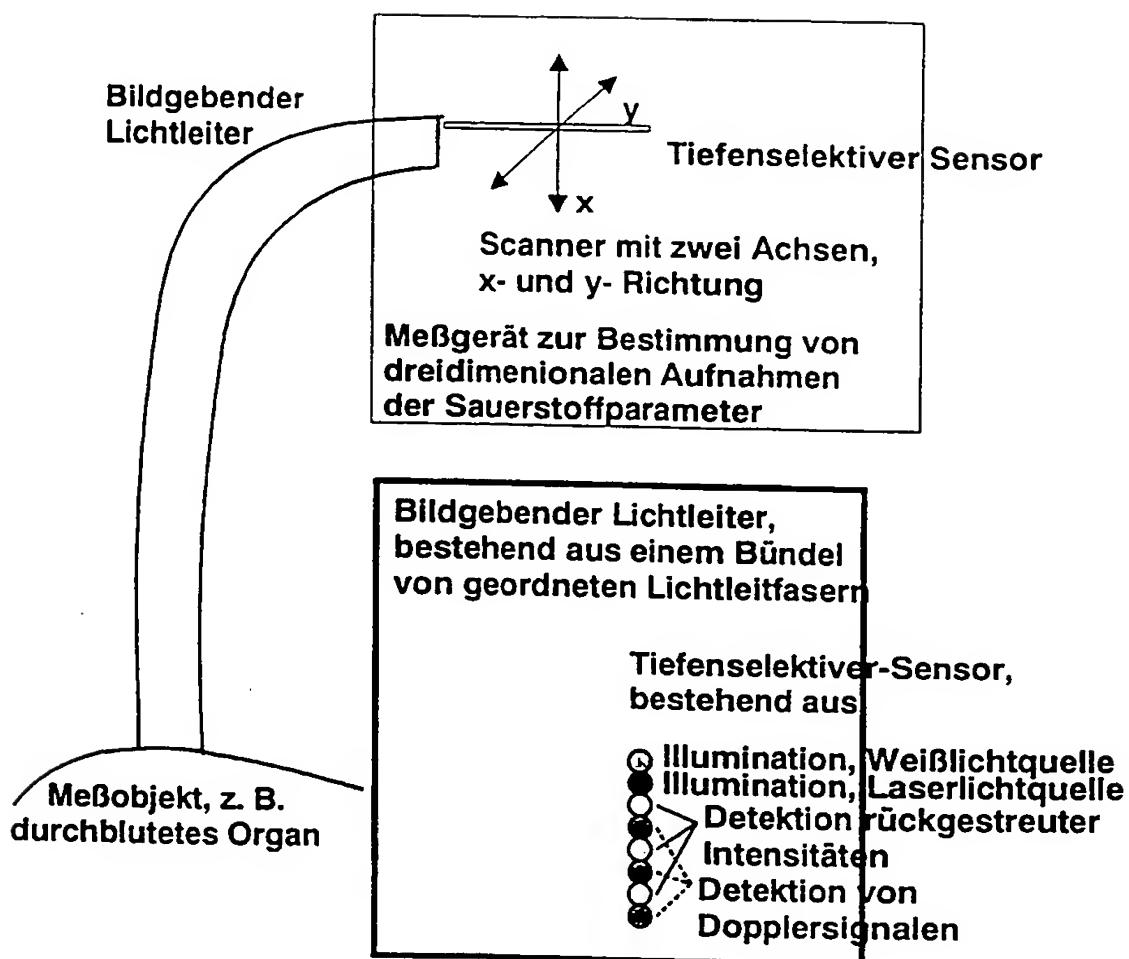
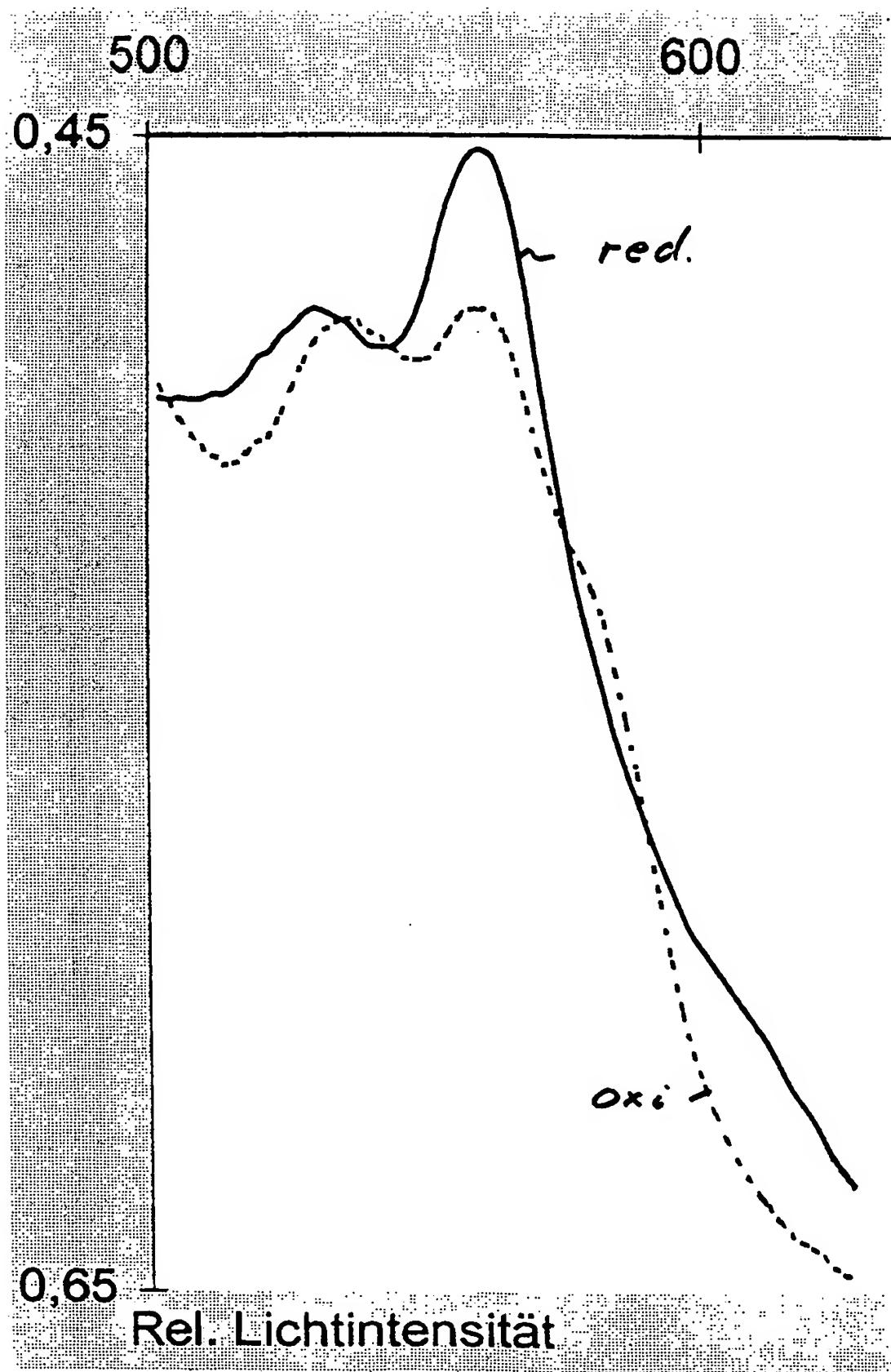


Fig. 24

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/08864

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 39927 A (BLACKBOX INC) 19 December 1996 (1996-12-19) page 5, line 20 – line 25 page 6, line 1 – line 3 page 6, line 33 – page 7, line 2 page 10, line 9 – line 11 page 10, line 17 – line 19 page 13, line 11 – line 15 page 16, line 28 – page 17, line 5 page 15, line 11 – line 16 page 18, line 2 – line 3 page 18, line 6 – line 7	1,3, 10-12,17
A		2,4
A		16
X	US 5 772 587 A (FRANCESCHINI MARIA ANGELA ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30) column 5, line 46 – column 6, line 9 column 9, line 32 – line 36 column 10, line 57 – line 65	1,3,17
A		2,4
A		10-13,19
-/-		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

7 March 2000

14/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 400 41,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knüpling, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Search Application No

PCT/EP 99/08864

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 34 152 A (SIEMENS AG) 5 March 1998 (1998-03-05)	1,3,13, 17
A	column 3, line 41 -column 5, line 22; claim 5	2,4, 10-12
A	US 5 524 617 A (MANNHEIMER PAUL D) 11 June 1996 (1996-06-11)	1,3,4,10
A	column 7, line 43 -column 8, line 3 column 2, line 63 -column 3, line 21	12-15,17
A	WO 96 41566 A (CYBRO MEDICAL LTD; FINE ILYA ET AL.) 27 December 1996 (1996-12-27)  page 14, line 27 -page 15, line 16 page 18, line 19 -page 19, line 22	1-3,5, 8-12,17, 19
A	US 5 131 391 A (SAKAI HIROSHI ET AL) 21 July 1992 (1992-07-21)	1-3,5, 8-10,12
A	column 3, line 27 -column 4, line 41 column 5, line 48 - line 50	18,19
A	DE 196 40 807 A (SIEMENS AG) 18 September 1997 (1997-09-18)	1-4,10, 12
A	page 2, line 23 - line 39 page 3, line 21 - line 55	13,17
A	GB 2 132 483 A (UNIV MANCHESTER) 11 July 1984 (1984-07-11)	1-3, 10-12
A	page 1, line 54 - line 71 page 2, line 33 - line 56	17,18,20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Index and Application No

PCT/EP 99/08864

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9639927	A 19-12-1996	AU	6256196 A	30-12-1996
US 5772587	A 30-06-1998	US	5497769 A	12-03-1996
		US	5492118 A	20-02-1996
		CA	2137878 A	17-06-1995
		EP	0663591 A	19-07-1995
		JP	8089500 A	09-04-1996
DE 19634152	A 05-03-1998	WO	9808076 A	26-02-1998
US 5524617	A 11-06-1996	CA	2215163 A	19-09-1996
		EP	0812148 A	17-12-1997
		JP	11501848 T	16-02-1999
		WO	9628085 A	19-09-1996
		US	5746206 A	05-05-1998
WO 9641566	A 27-12-1996	AU	708051 B	29-07-1999
		AU	5909696 A	09-01-1997
		CA	2221968 A	27-12-1996
		EP	0957747 A	24-11-1999
		JP	11507568 T	06-07-1999
US 5131391	A 21-07-1992	JP	2766317 B	18-06-1998
		JP	3023846 A	31-01-1991
DE 19640807	A 18-09-1997	NONE		
GB 2132483	A 11-07-1984	NONE		

**VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

MÜLLER, Eckhard  
Eifelstrasse 14  
D-65597 Hünfelden-Dauborn  
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

17. AUG. 2000

Dr. Eckhard Müller  
Patentanwalt

PCT

**SCHRIFTLICHER BESCHEID  
(Regel 66 PCT)**

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 17.08.2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
K25P1EP/PCT

**ANTWORT FÄLLIG** innerhalb von 3 Monat(en)  
ab obigem Absendedatum

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08864	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18/11/1998
--	---	--

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK

A61B5/00

Anmelder

KRUG, Alfons

1. Dieser Bescheid ist der **erste** schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde

2. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Bescheides
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

3. Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**

**Wann?** Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

**Wie?** Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

**Dazu:** Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

**Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.**

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 18/03/2001.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung

beauftragte Behörde:



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter / Prüfer

Stem, M

Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung)  
Kiepe, C  
Tel. +49 89 2399 2423



## SCHRIFTLICHER BESCHEID

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08864

## I. Grundlage des Bescheids

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht".*):

**Beschreibung, Seiten:**

## 1-51 ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

### 3-20 ursprüngliche Fassung

1.2 eingegangen am 14/07/2000 mit Schreiben vom 13/07/2000

### **Zeichnungen, Blätter:**

1/20-20/20 ursprüngliche Fassung

## 2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten: \_\_\_\_\_
- Ansprüche, Nr.: \_\_\_\_\_
- Zeichnungen, Blatt: \_\_\_\_\_

3. Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

#### 4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

### III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

**Folgende Teile der Anmeldung wurden und werden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:**

die gesamte internationale Anmeldung.  
 Ansprüche Nr. 1-20.

### Begründung:

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den

nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht  
(*genaue Angaben*):

- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-20 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-20 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

1. In den unabhängigen Geräteansprüchen 1, 10 und 16, sowie in dem unabhängigen Verfahrensanspruch 17 werden verschiedene Definitionen der Erfindung mit sich überschneidenden Schutzbereichen angegeben, wodurch die Ansprüche insgesamt im Widerspruch zu Artikel 6 PCT nicht klar und knapp gefaßt sind. Daher ist ein geänderter Anspruchssatz einzureichen, der nur die erforderliche Mindestzahl von unabhängigen Ansprüchen jeder Kategorie, gegebenenfalls mit abhängigen Ansprüchen, umfassen sollte (Regel 6.4a) - c) PCT), so daß insbesondere ungerechtfertigte Textwiederholungen vermieden werden. Im vorliegenden Fall erscheint es jedoch nicht gerechtfertigt, mehr als einen unabhängigen Geräteanspruch zu verwenden, dem ferner der unabhängige Verfahrensanspruch in seinen wesentlichen erfindungsrelevanten Unterscheidungsmerkmalen zu entsprechen hat.

Beispielsweise stellt die Anmelderin in ihrem Schreiben vom 13.07.00 dar, daß es zur Unterscheidung gegenüber einigen Dokumenten erfindungsrelevant sei, eine Weißlichtquelle zu verwenden. Der unabhängige Verfahrensanspruch 17 definiert allerdings kein entsprechendes Merkmal. Da der unabhängigen Anspruch 17 dieses wesentliche Merkmal nicht enthält, entspricht er nicht dem Erfordernis des Artikels 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT, daß jeder unabhängige Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muß, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind. (Im übrigen ist zu bemerken, daß eine analoge Feststellung in Bezug auf die weiteren unabhängigen Geräteansprüche 10 und 16 zu treffen ist.)

2. Darüber hinaus ist die unberechtigt große, unüberschaubare Anzahl von "und/oder"-Alternativen, die in den unabhängigen Ansprüchen definiert werden, auf ein überschaubares Maß von Alternativen zu reduzieren, die eine sinnvolle Prüfung gestatten. Darüber hinaus wird der unabhängige Geräte- und Verfahrensanspruch darauf zu prüfen sein, ob alle darin definierten Alternativen die auf Seite 3, Absatz 3 und Seite 2, letzter zwei Sätze des Absatzes 3 gestellten Probleme lösen. Wenn dies für einige Alternativen nicht der Fall sein sollte, dann wird der Anspruch als unklar und nicht durch die Beschreibung gestützt anzusehen sein; Artikel 6 PCT.

3. Es ist nicht klar ersichtlich, inwieweit, und ob überhaupt, in den unabhängigen Ansprüchen Merkmale definiert werden, die eine Unterscheidung, geschweige denn eine nicht naheliegende Unterscheidung von den (unter Punkt 4.7 unten angeführten) in der Beschreibung erwähnten bekannten Geräten und Verfahren gestatten. Eine solche Unterscheidung ist ebenfalls ein in der Anmeldung implizit gestelltes Problem, das der erfindungsgemäße Gegenstand zu lösen hat. Demzufolge scheint es den unabhängigen Ansprüchen auch an diesen wesentlichen Merkmalen zu mangeln (Artikel 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT).
4. Aufgrund der oben erwähnten Klarheitsmängeln ist es derzeit nicht möglich, eine sinnvolle Beurteilung der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit des beanspruchten Gegenstandes vorzunehmen. Der Anmelder wird daher aufgefordert, geänderte Unterlagen einzureichen, die den obigen Einwand sowie die nachstehenden Mängel beheben.

4.1 Das folgende, im internationalen Recherchenbericht nicht zitierte, dem Prüfer jedoch bekannte Dokument scheint den nächstliegenden Stand der Technik zu bilden:

D1: EP-A-0 353 619

Eine Kopie dieses Dokuments ist dem vorliegenden Bescheid in Kopie beigefügt.

Dokument D1 scheint jeden einzelnen der unabhängigen Ansprüche 1, 10, 16 und 17 vorwegzunehmen, insofern als D1 eine Vorrichtung und Verfahren zur Bestimmung von Sauerstoffgehalt und Gewegefärbstoffen offenbart (vgl. in D1, Spalte 1, Zeilen 1-3; Spalte 5, Zeilen 57-58), bei dem Licht mittels Lichtleitfasern von einer Lichtquelle zu einem Sensor geführt wird und rückgestreutes Licht über Lichtleiterfasern zu Detektoren geführt wird (vgl. Fig. 12, 13; Spalte 20, Zeilen 25-43), wobei die Lichtquelle eine Weißlichtquelle ist (in D1 wird insb. eine Xenon-Hochdrucklampe vorgesehen, deren breitbandiges Spektrum mindestens in dem Meßbereich von 500 bis 850 nm liegt; vgl. Spalte 20, Zeilen 27 und 39-43; Spalte 21, Zeilen 12-18).

- 4.2 Um die Erfordernisse der Regel 6.3(b) PCT zu erfüllen, sollte der unabhängige Anspruch in der zweiseitigen Form abgefaßt werden, wobei die aus D1 bekannten Merkmale in den Oberbegriff aufzunehmen sind.
- 4.3 Zur besseren Verständlichkeit der Ansprüche sollten die darin genannten technischen Merkmale mit in Klammern gesetzten Bezugszeichen versehen werden (Regel 6.2(b) PCT). Dies gilt gleichermaßen für den Oberbegriff und den kennzeichnenden Teil.
- 4.4 Die Beschreibung ist an die einzureichenden Ansprüche anzupassen. Bei der Überarbeitung der Anmeldung, insbesondere des einleitenden Teils einschließlich der Darstellung der Aufgabe oder der Vorteile der Erfindung, sollte darauf geachtet werden, daß kein Sachverhalt hinzugefügt wird, der über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht (Art. 34(2)(b) PCT). Um das weitere Prüfungsverfahren zu beschleunigen, wird der Anmelder gebeten, mit seiner Antwort aufzuzeigen, welche Teile der ursprünglichen Anmeldung als Grundlage für Änderungen dienen könnten. Im Antwortschreiben sollte ebenfalls einerseits der Unterschied zwischen dem Gegenstand des neuen Anspruchs und dem Stand der Technik, insbesondere D1, und andererseits die Bedeutung dieses Unterschiedes angegeben werden.
- 4.5 Gemäß Regel 66.8 PCT wird der Anmelder gebeten, Änderungen auf Austauschseiten in dreifacher Ausfertigung einzureichen. Darüber hinaus wäre es hilfreich, wenn auch Seiten mit den handschriftlich durchgeführten Korrekturen eingereicht werden könnten.
- 4.6 Um die Erfordernisse der Regel 5.1(a)(ii) PCT zu erfüllen, ist in der Beschreibung das Dokument D1 zu nennen; der darin enthaltene einschlägige Stand der Technik sollte kurz umrissen werden.
- 4.7 Damit eine sinnvolle Beurteilung der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit des beanspruchten Gegenstandes überhaupt zu gestatten, wird der Anmelder ebenfalls aufgefordert, folgende in der Anmeldungsbeschreibung erwähnten Unterlagen einzureichen:

- a) die Dissertation des Erfinders A. Krug, die insb. auf Seiten 25, 30, 36 und 37 der Anmeldung erwähnt wird;
- b) die Dissertation von W. Dümmeler, die auf Seiten 21 und 24 der Anmeldung erwähnt wird; und
- c) Publikationen und/oder Broschüren, die die auf Seite 2, Absatz 3 der Anmeldung erwähnten Verfahren und Geräte (EMPHO, NIRO500, HemoSpec und AbTisSpec) eingehend beschreiben.



✉ EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
☎ +49 89 2399-0  
TX 523 656 epmu d  
FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
Patentamt

Generaldirektion 2

European  
Patent Office

Directorate General 2

Office européen  
des brevets

Direction Générale 2

### **Schriftverkehr mit dem EPA bei PCT Kapitel II Anträgen**

Um sicherzustellen, daß Ihr PCT Kapitel II Antrag so rasch wie möglich behandelt werden kann, werden Sie gebeten die beigefügten Klebeschilder bei allen an das EPA München gerichteten Schriftstücken zu verwenden.

Eines dieser Klebeschilder sollte an gut erkennbarer Stelle am oberen Rand der Titelseite des jeweiligen Schreibens angebracht werden.